

Enhanced DIGITAL VERSION Included







Guyton and Hall TEXTBOOK OF Medical Physiology

14th EDITION

JOHN E. HALL
MICHAEL E. HALL



ELSEVIER

NOTA PARA LOS INSTRUCTORES

Póngase en contacto con su representante de ventas de Elsevier para obtener recursos didácticos, incluidas diapositivas y bancos de imágenes, para *Libro de texto de fisiología médica de Guyton y Hall*, 14e, o solicite estos materiales de apoyo en:

http://evolve.elsevier.com/Hall/physiology/

1 4 TH EDICIÓN

Guyton y Hall

Libro de texto de fisiología médica

John E. Hall, doctorado

Arthur C. Guyton Profesor y Director del
Departamento de Fisiología y Biofísica, Centro
de Mississippi para la Investigación de la Obesidad
Centro médico de la Universidad de Mississippi
Jackson, Misisipi

Michael E. Hall, MD, MS

profesor adjunto
Departamento de Medicina, División de
Vicepresidente Asociado de
Enfermedades Cardiovasculares del
Departamento de Investigación de Fisiología y Biofísica
Centro Médico de la Universidad de Mississippi
Jackson, Misisipi



Elsevier
1600 John F. Kennedy Blvd.
Ste 1800
Filadelfia, PA 19103-2899

GUYTON Y HALL TEXTO DE FISIOLOGÍA MÉDICA,
DECIMOCUARTA EDICIÓN ISBN: 978-0-323-59712-8
EDICION INTERNACIONAL ISBN: 978-0-323-67280-1

Aviso

Los profesionales e investigadores siempre deben confiar en su propia experiencia y conocimiento al evaluar y utilizar cualquier información, métodos, compuestos o experimentos descritos en este documento. Debido a los rápidos avances en las ciencias médicas, en particular, se debe realizar una verificación independiente de los diagnósticos y las dosis de los medicamentos. En la máxima medida de la ley, Elsevier, los autores, editores o colaboradores no asumen ninguna responsabilidad por cualquier lesión y / o daño a personas o propiedad como una cuestión de responsabilidad de productos, negligencia o de otro tipo, o de cualquier uso u operación de cualquier métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el material de este documento.

Ediciones anteriores con derechos de autor 2016, 2011, 2006, 2000, 1996, 1991, 1986, 1981, 1976, 1971, 1966, 1961 y 1956.

Número de control de la Biblioteca del Congreso: 2020936245

Editor: Elyse O'Grady
Especialista sénior en desarrollo de contenido: Jennifer Shreiner
Gerente de Servicios de Publicación: Julie Eddy
Gerente de proyecto: Grace Onderlinde
Dirección de diseño: Margaret Reid

Impreso en Canadá

El último dígito es el número de impresión: 9 8 7 6 5 4 3 2 1



Para

Nuestras familias

Por su abundante apoyo, por su paciencia y comprensión, y por su amor

Para

Arthur C. Guyton

Por su investigación imaginativa e innovadora

Por su dedicación a la educación

Por mostrarnos la emoción y la alegría de la fisiología.

Y por servir como modelo inspirador

Prefacio

La primera edición del *Libro de texto de fisiología médica* fue escrito por Arthur C. Guyton hace casi 65 años. A diferencia de la mayoría de los principales libros de texto de medicina, que a menudo tienen 20 o más autores, las primeras ocho ediciones del*Libro de texto de fisiología médica* fueron escritos íntegramente por el Dr. Guyton. Tenía un don para comunicar ideas complejas de una manera clara e interesante que hacía que estudiar fisiología fuera divertido. Escribió el libro para ayudar a los estudiantes a aprender fisiología, no para impresionar a sus colegas profesionales.

El Dr. John Hall trabajó en estrecha colaboración con el Dr. Guyton durante casi 30 años y tuvo el privilegio de escribir partes de la novena y décima ediciones y de asumir la responsabilidad exclusiva de completar las ediciones posteriores.

El Dr. Michael Hall se ha sumado a la preparación de la 14a edición del *Libro de texto de fisiología médica*. Es un médico capacitado en medicina interna, cardiología y fisiología y ha aportado nuevos conocimientos que han ayudado enormemente a lograr el mismo objetivo que en ediciones anteriores para explicar, en un lenguaje fácilmente comprensible para los estudiantes, cómo las diferentes células, tejidos y órganos de el cuerpo humano trabaja en conjunto para mantener la vida.

Esta tarea ha sido desafiante y divertida porque los investigadores continúan desentrañando nuevos misterios de las funciones corporales. Los avances en fisiología molecular y celular han hecho posible explicar algunos principios de fisiología en la terminología de las ciencias físicas y moleculares en lugar de simplemente en una serie de fenómenos biológicos separados e inexplicables. Sin embargo, los eventos moleculares que sustentan las funciones de las células del cuerpo proporcionan solo una explicación parcial de la fisiología humana. La función total del cuerpo humano requiere sistemas de control complejos que se comuniquen entre sí y coordinen las funciones moleculares de las células, tejidos y órganos del cuerpo en la salud y la enfermedad.

los *Libro de texto de fisiología médica* no es un libro de referencia que intente proporcionar un compendio de los avances más recientes en fisiología. Es un libro que continúa la tradición de estar escrito para estudiantes. Se enfoca en los principios básicos de fisiología necesarios para comenzar una carrera en las profesiones del cuidado de la salud, como medicina, odontología y enfermería, así como estudios de posgrado en ciencias biológicas y de la salud. También debería ser útil para los médicos y profesionales de la salud que deseen revisar los principios básicos necesarios para comprender la fisiopatología de las enfermedades humanas. Hemos intentado mantener la misma organización unificada del texto que ha sido útil para los estudiantes en el pasado y asegurarnos de que el libro sea lo suficientemente completo como para que los estudiantes continúen usándolo durante sus carreras profesionales.

Nuestra esperanza es que el *Libro de texto de fisiología médica* transmite la majestuosidad del cuerpo humano y sus múltiples funciones y que estimula a los estudiantes a estudiar fisiología a lo largo de sus carreras. La fisiología vincula las ciencias básicas y la medicina. La gran belleza de la fisiología es que integra las funciones individuales de todas las diferentes células, tejidos y órganos del cuerpo en un todo funcional, el cuerpo humano. De hecho, el cuerpo humano es mucho más que la suma de sus partes, y la vida se basa en esta función total, no solo en la función de las partes individuales del cuerpo aisladas de las demás.

Esto nos lleva a una pregunta importante: ¿Cómo se coordinan los órganos y sistemas separados para mantener el funcionamiento adecuado de todo el cuerpo? Afortunadamente, nuestros cuerpos están dotados de una vasta red de controles de retroalimentación que logran los equilibrios necesarios sin los cuales no podríamos vivir. Los fisiólogos llaman a este alto nivel de control corporal interno*homeostasis*. En los estados patológicos, los equilibrios funcionales a menudo se alteran gravemente y la homeostasis se ve afectada. Cuando incluso una sola perturbación alcanza un límite, todo el cuerpo ya no puede vivir. Uno de los objetivos de este texto es enfatizar la efectividad y belleza de los mecanismos de homeostasis del cuerpo, así como presentar sus funciones anormales en la enfermedad.

Otro objetivo es ser lo más preciso posible. Las sugerencias y críticas de muchos estudiantes, fisiólogos y clínicos de todo el mundo han comprobado la precisión de los hechos y el equilibrio del texto. Aun así, debido a la probabilidad de error al clasificar muchos miles de bits de información, emitimos una solicitud adicional para que todos los lectores nos envíen anotaciones de error o inexactitud. Los fisiólogos comprenden la importancia de la retroalimentación para el correcto funcionamiento del cuerpo humano; La retroalimentación también es importante para la mejora progresiva de un libro de texto de fisiología. A las muchas personas que ya han ayudado, les expresamos nuestro más sincero agradecimiento. Tus comentarios han ayudado a mejorar el texto.

Se necesita una breve explicación sobre varias características de la 14ª edición. Aunque muchos de los capítulos se han revisado para incluir nuevos principios de fisiología y nuevas figuras para ilustrar estos principios, la longitud del texto se ha supervisado de cerca para limitar el tamaño del libro de modo que pueda usarse de manera eficaz en cursos de fisiología para estudiantes de medicina y atención médica. Profesionales. Se han elegido nuevas referencias principalmente por su presentación de principios fisiológicos, por la calidad de sus propias referencias y por su fácil accesibilidad. La bibliografía seleccionada al final de los capítulos enumera principalmente artículos de revisión de revistas científicas recientemente publicadas a las que se puede acceder libremente desde el sitio PubMed enhttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/. El uso de estas referencias, así como las referencias cruzadas de ellas, proporciona una cobertura mucho más amplia de todo el campo de la fisiología.

Nuestro esfuerzo por ser lo más conciso posible, lamentablemente, ha necesitado una presentación más simplificada y dogmática de muchos principios fisiológicos de lo que normalmente hubiéramos deseado. Sin embargo, la bibliografía se puede utilizar para aprender más sobre las controversias y preguntas sin respuesta que quedan para comprender las funciones complejas del cuerpo humano en la salud y la enfermedad.

Otra característica del libro es que la impresión se establece en dos tamaños. El material en letra grande constituye la información fisiológica fundamental que los estudiantes requerirán en prácticamente todos sus estudios de medicina. El material en letra pequeña y resaltado con un fondo lavanda pálido (o identificado por el comienzo y el final de dos puntas de flecha grises en la versión del libro electrónico) es de varios tipos diferentes: (1) información anatómica, química y de otro tipo que se necesita para una discusión inmediata, pero ese la mayoría de los estudiantes aprenderán con más detalle en otros cursos; (2) información fisiológica de especial importancia para ciertos campos de la medicina clínica; y (3) información que será de valor para aquellos estudiantes que deseen profundizar en los mecanismos fisiológicos específicos.

La versión del libro electrónico proporciona enlaces a contenido adicional que incluye animaciones en video y preguntas de autoevaluación a las que se puede acceder con computadoras, teléfonos inteligentes y tabletas electrónicas. Para una autoevaluación adicional más allá de estos suplementos de libros de texto, el lector puede considerar usar una copia de*Revisión de fisiología de Guyton y Hall,* que incluye más de 1000 preguntas de práctica referidas al libro de texto. Esperamos que estos materiales auxiliares ayuden a los lectores a probar su comprensión de los principios básicos de la fisiología.

Expresamos nuestro más sincero agradecimiento a muchas personas que han ayudado a preparar este libro, incluidos nuestros colegas del Departamento de Fisiología y Biofísica del Centro Médico de la Universidad de Mississippi, que brindaron valiosas sugerencias. Los miembros de nuestra facultad y una breve descripción de las actividades de investigación y educación del departamento se pueden encontrar enhttp://physiology.umc.edu/. Estamos especialmente agradecidos a Stephanie Lucas por su excelente ayuda y a James Perkins por sus excelentes ilustraciones. También agradecemos a Elyse O'Grady, Jennifer Shreiner, Grace Onderlinde, Rebecca Gruliow y a todo el equipo de Elsevier por su continua excelencia editorial y de producción.

Finalmente, agradecemos a los muchos lectores que continúan ayudándonos a mejorar la *Libro de texto de fisiología médica*. Esperamos que disfrute de la edición actual y la encuentre aún más útil que las ediciones anteriores.

John E. Hall
Michael E. Hall



CAPÍTULO 1

Organización funcional del cuerpo humano y control del "entorno interno"

UN ITI

La fisiología es la ciencia que busca explicar los mecanismos físicos y químicos que son responsables del origen, desarrollo y progresión de la vida. Cada tipo de vida, desde el virus más simple hasta el árbol más grande o el ser humano complicado, tiene sus propias características funcionales. Por lo tanto, el vasto campo de la fisiología se puede dividir en fisiología viral, fisiología bacteriana, fisiología celular, fisiología vegetal, fisiología de invertebrados, fisiología de vertebrados, fisiología de mamíferos, fisiología humana y muchas más subdivisiones.

Fisiología humana. La ciencia de la fisiología humana intenta explicar las características y los mecanismos específicos del cuerpo humano que lo convierten en un ser vivo. El hecho de que sigamos vivos es el resultado de complejos sistemas de control. El hambre nos hace buscar comida y el miedo nos hace buscar refugio. Las sensaciones de frío nos hacen buscar calor. Otras fuerzas nos hacen buscar compañerismo y reproducirnos. El hecho de que seamos seres sensibles, sensibles e informados es parte de esta secuencia automática de la vida; Estos atributos especiales nos permiten existir en condiciones muy diversas que, de otro modo, harían la vida imposible.

La fisiología humana vincula las ciencias básicas con la medicina e integra múltiples funciones de las células, tejidos y órganos en las funciones del ser humano vivo. Esta integración requiere comunicación y coordinación mediante una amplia gama de sistemas de control que operan en todos los niveles, desde los genes que programan la síntesis de moléculas hasta los complejos sistemas nerviosos y hormonales que coordinan las funciones de las células, tejidos y órganos de todo el cuerpo. Así, las funciones coordinadas del cuerpo humano son mucho más que la suma de sus partes, y la vida en salud, así como en estados de enfermedad, depende de esta función total. Aunque el enfoque principal de este libro es la fisiología humana normal, también discutiremos, hasta cierto punto, *fisiopatología,* que es el estudio de la función corporal desordenada y la base de la medicina clínica.

LAS CÉLULAS SON LAS UNIDADES VIVAS DEL CUERPO

La unidad viva básica del cuerpo es la célula. Cada tejido u órgano es un agregado de muchas células diferentes unidas por estructuras de soporte intercelulares.

Cada tipo de celda está especialmente adaptado para realizar una o algunas funciones particulares. Por ejemplo, los glóbulos rojos, que suman alrededor de 25 billones en cada persona, transportan oxígeno desde los pulmones a los tejidos. Aunque los glóbulos rojos son los más abundantes de cualquier tipo de célula en el cuerpo, también hay billones de células adicionales de otros tipos que realizan funciones diferentes a las de los glóbulos rojos. El cuerpo entero, entonces, contiene alrededor de 35 a 40 billones de células humanas.

Las muchas células del cuerpo a menudo difieren notablemente entre sí, pero todas tienen ciertas características básicas que son similares. Por ejemplo, el oxígeno reacciona con los carbohidratos, las grasas y las proteínas para liberar la energía necesaria para que funcionen todas las células. Además, los mecanismos químicos generales para convertir los nutrientes en energía son básicamente los mismos en todas las células, y todas las células entregan productos de sus reacciones químicas a los fluidos circundantes.

Casi todas las células también tienen la capacidad de reproducir células adicionales de su propio tipo. Afortunadamente, cuando se destruyen células de un tipo particular, las células restantes de este tipo suelen generar nuevas células hasta que se repone el suministro.

Los microorganismos que viven en el cuerpo superan en número a las células humanas. Además de las células humanas, trillones de microbios habitan en el cuerpo y viven en la piel y en la boca, el intestino y la nariz. El tracto gastrointestinal, por ejemplo, normalmente contiene una población compleja y dinámica de 400 a 1000 especies de microorganismos que superan en número a nuestras células humanas. Comunidades de microorganismos que habitan el cuerpo, a menudo llamadas*microbiota,* pueden causar enfermedades, pero la mayoría de las veces viven en armonía con sus huéspedes humanos y proporcionan funciones vitales que son esenciales para la supervivencia de sus huéspedes. Aunque la importancia de la microbiota intestinal en la digestión de los alimentos es ampliamente reconocida, las funciones adicionales de los microbios del cuerpo en la nutrición, la inmunidad y otras funciones recién comienzan a apreciarse y representan un área intensiva de investigación biomédica.

FLUIDO EXTRACELULAR: EL "ENTORNO INTERNO"

Aproximadamente del 50% al 70% del cuerpo humano adulto es líquido, principalmente una solución acuosa de iones y otras sustancias. A pesar de que

la mayor parte de este líquido está dentro de las células y se llama *fluido intracelular,* aproximadamente un tercio está en los espacios fuera de las celdas y se llama *Fluido extracelular.* Este líquido extracelular está en constante movimiento por todo el cuerpo. Se transporta rápidamente en la sangre circulante y luego se mezcla entre la sangre y los fluidos tisulares por difusión a través de las paredes capilares.

En el líquido extracelular se encuentran los iones y nutrientes que necesitan las células para mantener la vida. Por tanto, todas las células viven esencialmente en el mismo entorno: el líquido extracelular. Por esta razón, el líquido extracelular también se llama *ambiente interno* del cuerpo, o el *milieu intérieur,* término introducido por el gran fisiólogo francés del siglo XIX Claude Bernard (1813-1878).

Las células son capaces de vivir y realizar sus funciones especiales siempre que las concentraciones adecuadas de oxígeno, glucosa, diferentes iones, aminoácidos, sustancias grasas y otros componentes estén disponibles en este entorno interno.

Diferencias en los líquidos extracelular e intracelular.

El líquido extracelular contiene grandes cantidades de iones de sodio, cloruro y bicarbonato, además de nutrientes para las células, como oxígeno, glucosa, ácidos grasos y aminoácidos. También contiene dióxido de carbono que se transporta desde las células a los pulmones para ser excretado, además de otros productos de desecho celular que se transportan a los riñones para su excreción.

El líquido intracelular contiene grandes cantidades de iones de potasio, magnesio y fosfato en lugar de los iones de sodio y cloruro que se encuentran en el líquido extracelular. Los mecanismos especiales para transportar iones a través de las membranas celulares mantienen las diferencias de concentración de iones entre los fluidos extracelulares e intracelulares. Estos procesos de transporte se analizan enCapítulo 4.

HOMEOSTASIS: MANTENIMIENTO DE UN ENTORNO INTERNO CASI CONSTANTE

En 1929, el fisiólogo estadounidense Walter Cannon (1871-1945) acuñó el término *homeostasis* para describir el *mantenimiento de condiciones casi constantes en el entorno interno*. Esencialmente, todos los órganos y tejidos del cuerpo realizan funciones que ayudan a mantener estas condiciones relativamente constantes. Por ejemplo, los pulmones proporcionan oxígeno al líquido extracelular para reponer el oxígeno usado por las células, los riñones mantienen concentraciones de iones constantes y el sistema gastrointestinal proporciona nutrientes mientras elimina los desechos del cuerpo.

Los diversos iones, nutrientes, productos de desecho y otros componentes del cuerpo normalmente se regulan dentro de un rango de valores, en lugar de valores fijos. Para algunos de los componentes del cuerpo, este rango es extremadamente pequeño. Las variaciones en la concentración de iones de hidrógeno en sangre, por ejemplo, son normalmente inferiores a 5*nanomoles / L* (0,000000005 moles / L). La concentración de sodio en sangre también es estrecha regulado, normalmente variando solo unos pocos*milimoles* por litro, incluso con grandes cambios en la ingesta de sodio, pero estas variaciones de concentración de sodio son al menos 1 millón de veces mayores que para los iones de hidrógeno.

Existen poderosos sistemas de control para mantener concentraciones de iones de sodio e hidrógeno, así como para la mayoría de los otros iones, nutrientes y sustancias en el cuerpo a niveles que permiten que las células, tejidos y órganos realicen sus funciones normales, a pesar de las amplias variaciones ambientales. y desafíos por lesiones y enfermedades.

Gran parte de este texto se ocupa de cómo cada órgano o tejido contribuye a la homeostasis. Las funciones corporales normales requieren acciones integradas de células, tejidos, órganos y múltiples sistemas de control nervioso, hormonal y local que juntos contribuyen a la homeostasis y la buena salud.

Compensaciones homeostáticas en enfermedades. *Enfermedad* a menudo se considera un estado de homeostasis alterada. Sin embargo, incluso en presencia de enfermedad, los mecanismos homeostáticos continúan operando y manteniendo las funciones vitales a través de múltiples compensaciones. En algunos casos, estas compensaciones pueden conducir a desviaciones importantes de las funciones corporales del rango normal, lo que dificulta distinguir la causa principal de la enfermedad de las respuestas compensatorias. Por ejemplo, las enfermedades que afectan la capacidad de los riñones para excretar sal y agua pueden provocar hipertensión arterial, lo que inicialmente ayuda a que la excreción vuelva a la normalidad, de modo que se pueda mantener un equilibrio entre la ingesta y la excreción renal. Este equilibrio es necesario para mantener la vida, pero, durante largos períodos de tiempo, la presión arterial alta puede dañar varios órganos, incluidos los riñones. causando aumentos aún mayores en la presión arterial y más daño renal. Por lo tanto, las compensaciones homeostáticas que se producen después de una lesión, enfermedad o desafíos ambientales importantes para el cuerpo pueden representar compensaciones que son necesarias para mantener las funciones vitales del cuerpo pero, a largo plazo, contribuyen a anomalías adicionales de la función corporal. La disciplina de*fisiopatología* busca explicar cómo los diversos procesos fisiológicos se alteran en enfermedades o lesiones.

Este capítulo describe los diferentes sistemas funcionales del cuerpo y sus contribuciones a la homeostasis. Luego discutimos brevemente la teoría básica de los sistemas de control del cuerpo que permiten que los sistemas funcionales operen apoyándose unos a otros.

SISTEMA DE MEZCLA Y TRANSPORTE DE FLUIDOS EXTRACELULARES: EL SISTEMA CIRCULATORIO DE SANGRE

El líquido extracelular se transporta a través del cuerpo en dos etapas. La primera etapa es el movimiento de la sangre a través del cuerpo en los vasos sanguíneos. El segundo es el movimiento de líquido entre los capilares sanguíneos y el*espacios intercelulares* entre las células del tejido.

Figura 1-1 muestra la circulación general de la sangre. Toda la sangre en circulación atraviesa todo el circuito una media

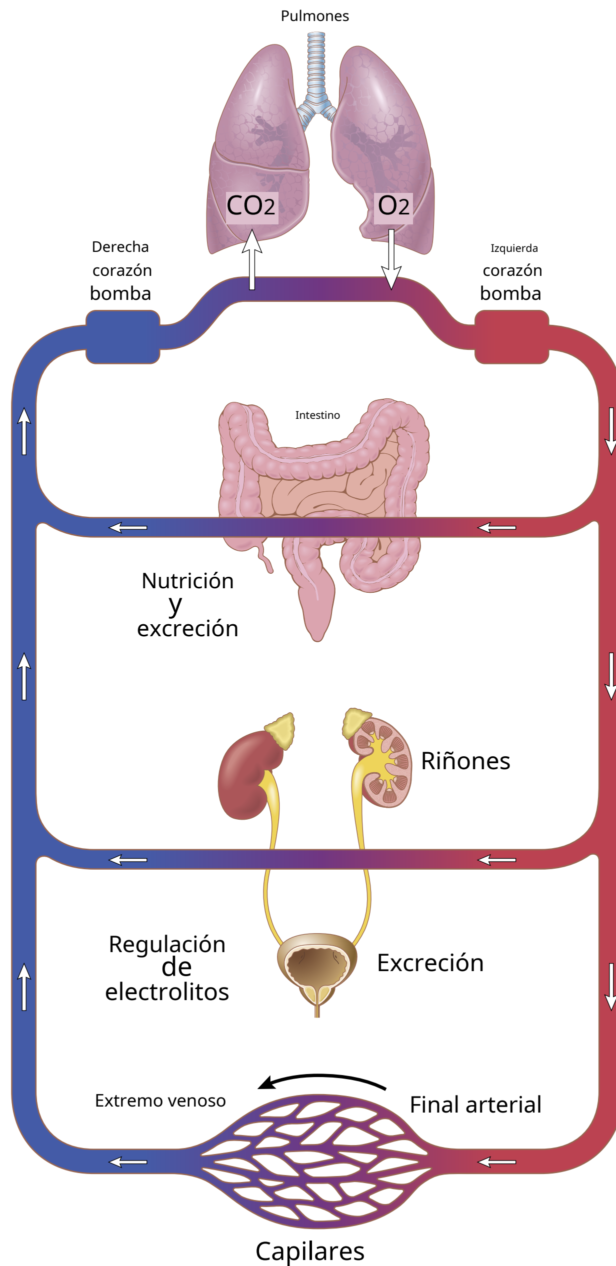


Figura 1-1. Organización general del sistema circulatorio.

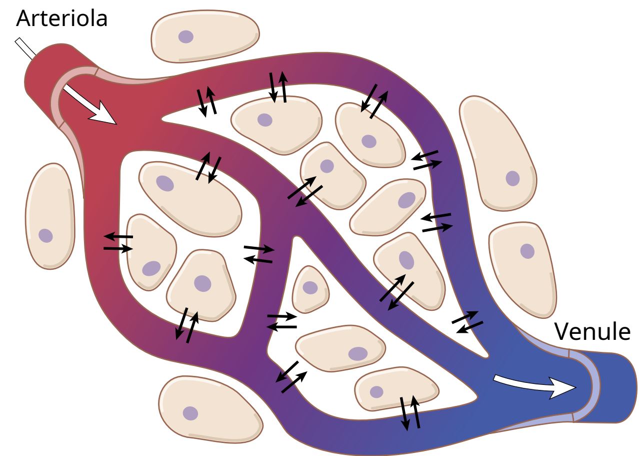


Figura 1-2. Difusión de componentes líquidos y disueltos a través de las paredes capilares y los espacios intersticiales.

de una vez por minuto cuando el cuerpo está en reposo y hasta seis veces por minuto cuando una persona está extremadamente activa.

A medida que la sangre pasa a través de los capilares sanguíneos, se produce un intercambio continuo de líquido extracelular entre la porción de plasma de la sangre y el líquido intersticial que llena los espacios intercelulares. Este proceso se muestra en**Figura 1-2**. Las paredes capilares son permeables a la mayoría de las moléculas del plasma sanguíneo, con la excepción de las proteínas plasmáticas, que son demasiado grandes para atravesar los capilares fácilmente. Por lo tanto, grandes cantidades de líquido y sus componentes disueltos *difuso* hacia adelante y hacia atrás entre la sangre y los espacios de tejido, como lo muestran las flechas en **Figura 1-2**. Este proceso de

difusión es causado por el movimiento cinético de las moléculas en el plasma y el líquido intersticial.

Es decir, el líquido y las moléculas disueltas se mueven y rebotan continuamente en todas direcciones en el plasma y el líquido en los espacios intercelulares, así como a través de los poros capilares. Pocas células se encuentran a más de 50 micrómetros de un capilar, lo que asegura la difusión de casi cualquier sustancia desde el capilar a la célula en unos pocos segundos. Por lo tanto, el líquido extracelular en todas partes del cuerpo, tanto el del plasma como el del líquido intersticial, se está mezclando continuamente, manteniendo así la homogeneidad del líquido extracelular en todo el cuerpo.

ORIGEN DE LOS NUTRIENTES EN EL FLUIDO EXTRACELULAR

Sistema respiratorio. Figura 1-1 muestra que cada vez que la sangre pasa por el cuerpo, también fluye por los pulmones. La sangre se levanta *oxígeno* en los alvéolos, adquiriendo así el oxígeno que necesitan las células. La membrana entre los alvéolos y la luz de los capilares pulmonares, el *membrana alveolar,* tiene un grosor de solo 0,4 a 2,0 micrómetros, y el oxígeno se difunde rápidamente por movimiento molecular a través de esta membrana hacia la sangre.

Tracto gastrointestinal. Una gran parte de la sangre que bombea el corazón también atraviesa las paredes del tracto gastrointestinal. Aquí diferentes nutrientes disueltos, incluidos *carbohidratos, ácidos grasos,* y *aminoácidos,* se absorben de los alimentos ingeridos en el líquido extracelular de la sangre.

Hígado y otros órganos que realizan funciones principalmente metabólicas. No todas las sustancias absorbidas del tracto gastrointestinal pueden ser utilizadas en su forma absorbida por las células. El hígado cambia la composición química de muchas de estas sustancias a formas más utilizables y otros tejidos del cuerpo (células grasas, mucosa gastrointestinal, riñones y glándulas endocrinas) ayudan a modificar las sustancias absorbidas o almacenarlas hasta que se necesiten. El hígado también elimina ciertos productos de desecho producidos en el cuerpo y sustancias tóxicas que se ingieren.

Sistema musculoesquelético. ¿Cómo contribuye el sistema musculoesquelético a la homeostasis? La respuesta es obvia y sencilla. Si no fuera por los músculos, el cuerpo no podría moverse para obtener los alimentos necesarios para la nutrición. El sistema musculoesquelético también proporciona motilidad para la protección contra entornos adversos, sin los cuales todo el cuerpo, junto con sus mecanismos homeostáticos, podría destruirse.

ELIMINACIÓN DE PRODUCTOS FINALES METABÓLICOS

Eliminación de dióxido de carbono por los pulmones. Al mismo tiempo que la sangre recoge oxígeno en los pulmones, *dióxido de carbono* se libera de la sangre a los alvéolos pulmonares; el movimiento respiratorio del aire que entra y sale de los pulmones transporta dióxido de carbono a la atmósfera. El dióxido de carbono es el más abundante de todos los productos del metabolismo.

Riñones. El paso de la sangre a través de los riñones elimina la mayoría de las otras sustancias del plasma, además del dióxido de carbono, que las células no necesitan. Estas sustancias incluyen diferentes productos finales del metabolismo celular, como la urea y el ácido úrico; también incluyen excesos de iones y agua de los alimentos que se acumulan en el líquido extracelular.

Los riñones realizan su función primero filtrando grandes cantidades de plasma a través de los capilares glomerulares hacia los túbulos y luego reabsorbiendo en la sangre las sustancias que necesita el cuerpo, como glucosa, aminoácidos, cantidades adecuadas de agua y muchos de los iones. La mayoría de las otras sustancias que el cuerpo no necesita, especialmente los productos de desecho metabólicos como la urea y la creatinina, se reabsorben mal y pasan a través de los túbulos renales a la orina.

Tracto gastrointestinal. El material no digerido que ingresa al tracto gastrointestinal y algunos productos de desecho del metabolismo se eliminan en las heces.

Hígado. Entre las muchas funciones del hígado se encuentra la desintoxicación o eliminación de fármacos y productos químicos ingeridos. El hígado secreta muchos de estos desechos en la bilis para eventualmente eliminarlos en las heces.

REGULACIÓN DE LAS FUNCIONES DEL CUERPO

Sistema nervioso. El sistema nervioso se compone de tres partes principales: el *porción de entrada sensorial,* los *sistema nervioso central* (o *porción integradora*), y el *porción de salida del motor.* Los receptores sensoriales detectan el estado del cuerpo y su entorno. Por ejemplo, los receptores de la piel nos alertan cada vez que un objeto toca la piel. Los ojos son órganos sensoriales que nos dan una imagen visual del área circundante. Los oídos también son órganos sensoriales. El sistema nervioso central está compuesto por el cerebro y la médula espinal. El cerebro almacena información, genera pensamientos, crea ambición y determina las reacciones que el cuerpo realiza en respuesta a las sensaciones. Luego, las señales apropiadas se transmiten a través de la parte de salida del motor del sistema nervioso para llevar a cabo los deseos de uno.

Un segmento importante del sistema nervioso se llama *sistema autonómico.* Opera a nivel subconsciente y controla muchas funciones de los órganos internos, incluido el nivel de actividad de bombeo del corazón, los movimientos del tracto gastrointestinal y la secreción de muchas de las glándulas del cuerpo.

Sistemas hormonales. Ubicados en el cuerpo son *glándulas endócrinas,* órganos y tejidos que secretan sustancias químicas llamadas *hormonas.* Las hormonas se transportan en el líquido extracelular a otras partes del cuerpo para ayudar a regular la función celular. Por ejemplo,*hormona tiroidea* aumenta la velocidad de la mayoría de las reacciones químicas en todas las células, lo que ayuda a establecer el ritmo de la actividad corporal. *Insulina* controla el metabolismo de la glucosa, *hormonas adrenocorticales* controlar los iones de sodio y potasio y el metabolismo de las proteínas, y *hormona paratiroidea* controla el calcio y el fosfato de los huesos. Por tanto, las hormonas proporcionan un sistema regulador que complementa al sistema nervioso. El sistema nervioso controla muchas actividades musculares y secretoras del cuerpo, mientras que el sistema hormonal regula muchas funciones metabólicas. Los sistemas nervioso y hormonal normalmente trabajan juntos de manera coordinada para controlar esencialmente todos los sistemas de órganos del cuerpo.

PROTECCION DEL CUERPO

Sistema inmune. El sistema inmunológico incluye glóbulos blancos, células de tejido derivadas de glóbulos blancos, el timo, los ganglios linfáticos y los vasos linfáticos que protegen al cuerpo de patógenos como bacterias, virus, parásitos y hongos. El sistema inmunológico proporciona un mecanismo para que el cuerpo lleve a cabo lo siguiente: (1) distinguir sus propias células de las células y sustancias extrañas dañinas; y (2) destruir al invasor*fagocitosis* o produciendo *linfocitos sensibilizados* o proteínas especializadas (p. ej., *anticuerpos*) que destruyen o neutralizan al invasor.

Sistema tegumentario. La piel y sus diversos apéndices (incluido el cabello, las uñas, las glándulas y otras estructuras) cubren, amortiguan y protegen los tejidos y órganos más profundos del cuerpo y, en general, proporcionan un límite entre el entorno interno del cuerpo y el mundo exterior. El sistema tegumentario también es importante para la regulación de la temperatura y la excreción de desechos, y proporciona una interfaz sensorial entre el cuerpo y el entorno externo. La piel generalmente comprende aproximadamente del 12% al 15% del peso corporal.

REPRODUCCIÓN

Aunque la reproducción a veces no se considera una función homeostática, ayuda a mantener la homeostasis al generar nuevos seres que ocupen el lugar de los que sí lo son.

muriendo. Esto puede parecer un uso permisivo del término *homeostasis,* pero ilustra que, en el análisis final, esencialmente todas las estructuras corporales están organizadas para ayudar a mantener la automaticidad y la continuidad de la vida.

SISTEMAS DE CONTROL DEL CUERPO

El cuerpo humano tiene miles de sistemas de control. Algunos de los más intrincados de estos sistemas son los sistemas de control genético que operan en todas las células para ayudar a regular las funciones intracelulares y extracelulares. Este tema se discute en Capítulo 3.

Muchos otros sistemas de control operan *dentro de los órganos* regular las funciones de las partes individuales de los órganos; otros operan en todo el cuerpo*para controlar las interrelaciones entre los órganos.* Por ejemplo, el sistema respiratorio, que opera en asociación con el sistema nervioso, regula la concentración de dióxido de carbono en el líquido extracelular. El hígado y el páncreas controlan la concentración de glucosa en el líquido extracelular y los riñones regulan las concentraciones de hidrógeno, sodio, potasio, fosfato y otros iones en el líquido extracelular.

EJEMPLOS DE MECANISMOS DE CONTROL

Regulación de las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono en el líquido extracelular. Debido a que el oxígeno es una de las principales sustancias necesarias para las reacciones químicas en las células, el cuerpo tiene un mecanismo de control especial para mantener una concentración de oxígeno casi exacta y constante en el líquido extracelular. Este mecanismo depende principalmente de las características químicas de*hemoglobina,* que está presente en los glóbulos rojos. La hemoglobina se combina con el oxígeno a medida que la sangre pasa por los pulmones. Luego, a medida que la sangre pasa a través de los capilares tisulares, la hemoglobina, debido a su fuerte afinidad química por el oxígeno, no libera oxígeno en el líquido tisular si ya hay demasiado oxígeno. Sin embargo, si la concentración de oxígeno en el fluido tisular es demasiado baja, se libera suficiente oxígeno para restablecer una concentración adecuada. Por tanto, la regulación de la concentración de oxígeno en los tejidos depende en gran medida de las características químicas de la hemoglobina. Este reglamento se llama*función amortiguadora de oxígeno de la hemoglobina.*

La concentración de dióxido de carbono en el líquido extracelular se regula de una manera muy diferente. El dióxido de carbono es un producto final importante de las reacciones oxidativas en las células. Si todo el dióxido de carbono formado en las células continuara acumulándose en los fluidos tisulares, cesarían todas las reacciones de generación de energía de las células. Afortunadamente, una concentración de dióxido de carbono en la sangre más alta de lo normal*excita el centro respiratorio,* haciendo que una persona respire rápida y profundamente. Esta respiración profunda y rápida aumenta la expiración del dióxido de carbono y, por lo tanto, elimina el exceso de dióxido de carbono de la sangre y los fluidos tisulares. Este proceso continúa hasta que la concentración vuelve a la normalidad.

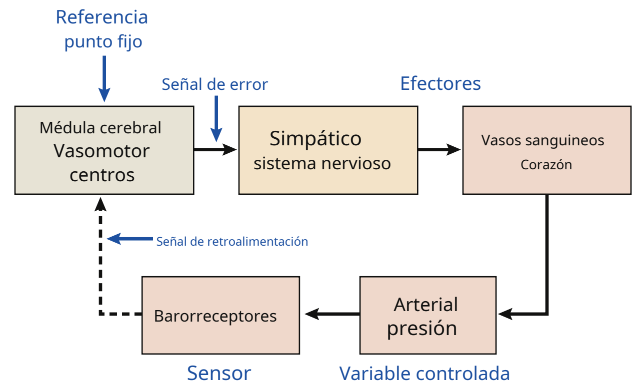


Figura 1-3. Control de retroalimentación negativa de la presión arterial por los barorreceptores arteriales. Las señales del sensor (barorreceptores) se envían a la médula del cerebro, donde se comparan con un punto de referencia de referencia. Cuando la presión arterial aumenta por encima de lo normal, esta presión anormal aumenta los impulsos nerviosos desde los barorreceptores a la médula del cerebro, donde las señales de entrada se comparan con el punto de ajuste, generando una señal de error que conduce a una disminución de la actividad del sistema nervioso simpático. La disminución de la actividad simpática provoca la dilatación de los vasos sanguíneos y la reducción de la actividad de bombeo del corazón, lo que hace que la presión arterial vuelva a la normalidad.

Regulación de la presión arterial. Varios sistemas contribuyen a la regulación de la presión arterial. Uno de estos, el*sistema barorreceptor,* es un excelente ejemplo de un mecanismo de control de acción rápida (**Figura 1-3**). En las paredes de la región de bifurcación de las arterias carótidas en el cuello, y también en el arco de la aorta en el tórax, hay muchos receptores nerviosos llamados*barorreceptores* que son estimulados por el estiramiento de la pared arterial. Cuando la presión arterial aumenta demasiado, los barorreceptores envían descargas de impulsos nerviosos a la médula del cerebro. Aquí, estos impulsos inhiben la *centro vasomotor,* lo que a su vez disminuye el número de impulsos transmitidos desde el centro vasomotor a través del sistema nervioso simpático hasta el corazón y los vasos sanguíneos. La falta de estos impulsos provoca una disminución de la actividad de bombeo del corazón y la dilatación de los vasos sanguíneos periféricos, lo que permite un mayor flujo sanguíneo a través de los vasos. Ambos efectos disminuyen la presión arterial, volviéndola a la normalidad.

Por el contrario, una disminución de la presión arterial por debajo de lo normal relaja los receptores de estiramiento, lo que permite que el centro vasomotor se vuelva más activo de lo habitual, lo que provoca vasoconstricción y un aumento del bombeo cardíaco. La disminución inicial de la presión arterial inicia, por tanto, mecanismos de retroalimentación negativa que elevan la presión arterial hacia la normalidad.

Rangos normales y características físicas de constituyentes importantes del líquido extracelular

Tabla 1-1 enumera algunos componentes importantes y características físicas del líquido extracelular, junto con sus valores normales, rangos normales y límites máximos sin causar la muerte. Tenga en cuenta la estrechez del rango normal para cada uno. Los valores fuera de estos rangos a menudo son causados por enfermedades, lesiones o desafíos ambientales importantes.

Tabla 1-1 Componentes importantes y características físicas del líquido extracelular

Constitucion	Valor normal	Rango normal	Límite no letal aproximado a corto plazo	Unidad
Oxígeno (venoso)	40	25–40	10–1000	mm Hg
Dióxido de carbono (venoso)	45	41–51	5–80	mm Hg
Ion de sodio	142	135-145	115-175	mmol / L
Ion de potasio	4.2	3,5–5,3	1,5–9,0	mmol / L
Ion de calcio	1.2	1.0–1.4	0,5–2,0	mmol / L
Ion cloruro	106	98-108	70-130	mmol / L
Ion bicarbonato	24	22-29	8–45	mmol / L
Glucosa	90	70-115	20-1500	mg / dl
Temperatura corporal	98,4 (37,0)	98–98,8 (37,0)	65-110 (18,3-43,3)	° F (° C)
Acido-base (venoso)	7.4	7,3–7,5	6,9–8,0	pH

Los más importantes son los límites más allá de los cuales las anomalías pueden causar la muerte. Por ejemplo, un aumento en la temperatura corporal de solo 11 ° F (7 ° C) por encima de lo normal puede conducir a un círculo vicioso de aumento del metabolismo celular que destruye las células. Tenga en cuenta también el rango estrecho para el equilibrio ácido-base en el cuerpo, con un valor de pH normal de 7,4 y valores letales de sólo alrededor de 0,5 a ambos lados de lo normal. Siempre que la concentración de iones de potasio disminuye a menos de un tercio de lo normal, la parálisis puede resultar de la incapacidad de los nervios para transmitir señales. Alternativamente, si la concentración de iones de potasio aumenta a dos o más veces lo normal, es probable que el músculo cardíaco se deprima gravemente. Además, cuando la concentración de iones de calcio cae por debajo de aproximadamente la mitad de lo normal, Es probable que una persona experimente una contracción tetánica de los músculos de todo el cuerpo debido a la generación espontánea de impulsos nerviosos excesivos en los nervios periféricos. Cuando la concentración de glucosa cae por debajo de la mitad de lo normal, una persona presenta con frecuencia una irritabilidad mental extrema y, a veces, incluso tiene convulsiones.

Estos ejemplos deberían darnos una idea de la necesidad de la gran cantidad de sistemas de control que mantienen al cuerpo funcionando con buena salud. En ausencia de cualquiera de estos controles, puede producirse un mal funcionamiento corporal grave o la muerte.

CARACTERÍSTICAS DE LOS SISTEMAS DE CONTROL

Los ejemplos antes mencionados de mecanismos de control homeostáticos son solo algunos de los muchos miles en el cuerpo, todos los cuales tienen algunas características comunes, como se explica en esta sección.

Naturaleza de retroalimentación negativa de la mayoría de los sistemas de control

La mayoría de los sistemas de control del cuerpo actúan por *retroalimentación negativa,* lo cual puede explicarse revisando algunos de los sistemas de control homeostáticos mencionados anteriormente. En la regulación de la concentración de dióxido de carbono, una alta concentración de dióxido de carbono en el líquido extracelular aumenta la ventilación pulmonar. Esto, a su vez, disminuye la concentración de dióxido de carbono en el líquido extracelular debido a que los pulmones expulsan mayores cantidades de dióxido de carbono del cuerpo. Por lo tanto, la alta concentración de dióxido de carbono inicia eventos que disminuyen la concentración hacia la normalidad, que es *negativo* al estímulo iniciador. Por el contrario, una concentración de dióxido de carbono que desciende demasiado da como resultado una retroalimentación para aumentar la concentración. Esta respuesta también es negativa al estímulo iniciador.

En los mecanismos reguladores de la presión arterial, una presión alta provoca una serie de reacciones que promueven la presión reducida, o una presión baja provoca una serie de reacciones que promueven el aumento de la presión. En ambos casos, estos efectos son negativos con respecto al estímulo iniciador.

Por tanto, en general, si algún factor se vuelve excesivo o deficiente, se inicia un sistema de control *retroalimentación negativa,* que consiste en una serie de cambios que devuelven el factor hacia un determinado valor medio, manteniendo así la homeostasis.

Ganancia de un sistema de control. El grado de efectividad con el que un sistema de control mantiene condiciones constantes está determinado por el *ganar* de retroalimentación negativa. Por ejemplo, supongamos que se transfunde un gran volumen de sangre a una persona cuyo sistema de control de la presión barorreceptora no está funcionando y la presión arterial aumenta desde el nivel normal de 100 mm Hg hasta 175 mm Hg. Entonces, supongamos que se inyecta el mismo volumen de sangre en la misma persona cuando el sistema barorreceptor está funcionando, y esta vez la presión aumenta en solo 25 mm Hg. Por lo tanto, el sistema de control de retroalimentación ha provocado una "corrección" de -50 mm Hg, de 175 mm Hg a 125 mm Hg. Sigue habiendo un aumento en la presión de +25 mm Hg, llamado "error", lo que significa que el sistema de control no es 100% efectivo para prevenir cambios. La ganancia del sistema se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Ganancia} = \frac{\text{Corrección}}{\text{Error}}$$

Por tanto, en el ejemplo del sistema barorreceptor, la corrección es -50 mmHg y el error persistente es + 25 mmHg. Por lo tanto, la ganancia del sistema barorreceptor de la persona

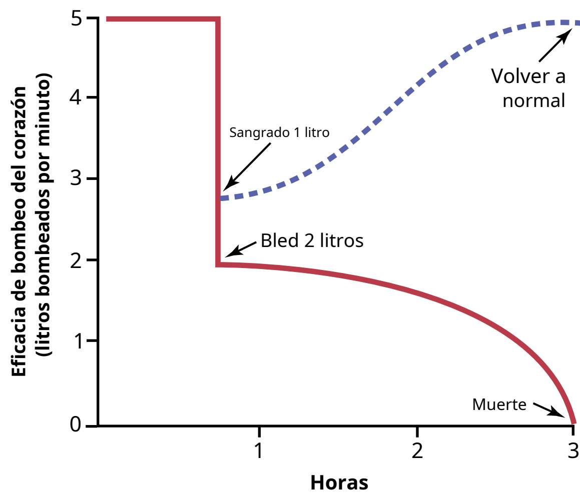


Figura 1-4. Recuperación del bombeo cardíaco causado por la retroalimentación negativa después de que se elimina 1 litro de sangre de la circulación. La muerte es causada por retroalimentación positiva cuando se extraen 2 litros o más de sangre.

para el control de la presión arterial es −50 dividido por +25, o −2. Es decir, una alteración que aumenta o disminuye la presión arterial lo hace solo un tercio de lo que ocurriría si este sistema de control no estuviera presente.

Las ganancias de algunos otros sistemas de control fisiológico son mucho mayores que las del sistema barorreceptor. Por ejemplo, la ganancia del sistema que controla la temperatura corporal interna cuando una persona está expuesta a un clima moderadamente frío es de aproximadamente -33. Por lo tanto, se puede ver que el sistema de control de temperatura es mucho más efectivo que el sistema de control de presión del barorreceptor.

La retroalimentación positiva puede causar ciclos viciosos y la muerte

¿Por qué la mayoría de los sistemas de control del cuerpo operan por retroalimentación negativa en lugar de por retroalimentación positiva? Si se considera la naturaleza de la retroalimentación positiva, es obvio que la retroalimentación positiva conduce a la inestabilidad más que a la estabilidad y, en algunos casos, puede causar la muerte.

Figura 1-4 muestra un ejemplo en el que la muerte puede resultar de una retroalimentación positiva. Esta figura muestra la eficacia de bombeo del corazón, mostrando el corazón de un ser humano sano bombeando unos 5 litros de sangre por minuto. Si la persona sangra repentinamente un total de 2 litros, la cantidad de sangre en el cuerpo disminuye a un nivel tan bajo que no hay suficiente sangre disponible para que el corazón bombee con eficacia. Como resultado, la presión arterial cae y el flujo de sangre al músculo cardíaco a través de los vasos coronarios disminuye. Este escenario da como resultado un debilitamiento del corazón, una mayor disminución del bombeo, una mayor disminución del flujo sanguíneo coronario y aún más debilidad del corazón; el ciclo se repite una y otra vez hasta que ocurre la muerte. Tenga en cuenta que cada ciclo en la retroalimentación da como resultado un mayor debilitamiento del corazón. En otras palabras,*retroalimentación positiva.*

La retroalimentación positiva a veces se conoce como un "círculo vicioso", pero un grado leve de retroalimentación positiva puede ser superado por los mecanismos de control de retroalimentación negativa del cuerpo, y el círculo vicioso no se desarrolla. Por ejemplo, si la persona en el ejemplo mencionado anteriormente sangra solo 1 litro en lugar de 2 litros, los mecanismos normales de retroalimentación negativa para controlar el gasto cardíaco y la presión arterial pueden contrarrestar la retroalimentación positiva y la persona puede recuperarse, como lo muestra la curva discontinua de**Figura 1-4**.

La retroalimentación positiva a veces puede ser útil. El cuerpo a veces usa la retroalimentación positiva en su beneficio. La coagulación de la sangre es un ejemplo de un uso valioso de la retroalimentación positiva. Cuando se rompe un vaso sanguíneo y comienza a formarse un coágulo, varias enzimas llamadas*factores de coagulación* se activan dentro del coágulo. Algunas de estas enzimas actúan sobre otras enzimas inactivadas de la sangre inmediatamente adyacente, provocando así una mayor coagulación de la sangre. Este proceso continúa hasta que se tapa el orificio del vaso y deja de sangrar. En ocasiones, este mecanismo puede salirse de control y provocar la formación de coágulos no deseados. De hecho, esto es lo que inicia la mayoría de los ataques cardíacos agudos, que pueden ser causados por un coágulo que comienza en la superficie interior de una placa aterosclerótica en una arteria coronaria y luego crece hasta que la arteria se bloquea.

El parto es otra situación en la que la retroalimentación positiva es valiosa. Cuando las contracciones uterinas se vuelven lo suficientemente fuertes como para que la cabeza del bebé comience a empujar a través del cuello uterino, el estiramiento del cuello uterino envía señales a través del músculo uterino de regreso al cuerpo del útero, lo que provoca contracciones aún más poderosas. Por lo tanto, las contracciones uterinas estiran el cuello uterino y el estiramiento cervical provoca contracciones más fuertes. Cuando este proceso se vuelve lo suficientemente poderoso, nace el bebé. Si no son lo suficientemente potentes, las contracciones suelen desaparecer y pasan unos días antes de que comiencen de nuevo.

Otro uso importante de la retroalimentación positiva es la generación de señales nerviosas. La estimulación de la membrana de una fibra nerviosa provoca una ligera fuga de iones de sodio a través de los canales de sodio en la membrana nerviosa hacia el interior de la fibra. Los iones de sodio que entran en la fibra cambian el potencial de membrana, lo que, a su vez, provoca más apertura de canales, más cambios de potencial, aún más apertura de canales, etc. Así, una pequeña fuga se convierte en una explosión de sodio que ingresa al interior de la fibra nerviosa, lo que crea el potencial de acción del nervio. Este potencial de acción, a su vez, hace que la corriente eléctrica fluya por el exterior y el interior de la fibra e inicia potenciales de acción adicionales. Este proceso continúa hasta que la señal nerviosa llega hasta el final de la fibra.

En cada caso en el que la retroalimentación positiva es útil, la retroalimentación positiva es parte de un proceso general de retroalimentación negativa. Por ejemplo, en el caso de la coagulación de la sangre, el proceso de coagulación por retroalimentación positiva es un proceso de retroalimentación negativa para el mantenimiento del volumen sanguíneo normal. Además, la retroalimentación positiva que causa las señales nerviosas permite que los nervios participen en miles de sistemas de control nervioso de retroalimentación negativa.

Tipos más complejos de sistemas de control: control anticipativo y adaptativo

Más adelante en este texto, cuando estudiemos el sistema nervioso, veremos que este sistema contiene un gran número de mecanismos de control interconectados. Algunos son sistemas de retroalimentación simples similares a los ya discutidos. Muchos no lo son. Por ejemplo, algunos movimientos del cuerpo ocurren tan rápidamente que no hay tiempo suficiente para que las señales nerviosas viajen desde las partes periféricas del cuerpo hasta el cerebro y luego de regreso a la periferia nuevamente para controlar el movimiento. Por lo tanto, el cerebro usa un mecanismo llamado *control previo* para provocar las contracciones musculares necesarias. Las señales nerviosas sensoriales de las partes móviles informan al cerebro sobre si el movimiento se realiza correctamente. De lo contrario, el cerebro corrige las señales de retroalimentación que envía a los músculos*Siguiente* tiempo se requiere el movimiento. Luego, si es necesaria una corrección adicional, este proceso se realizará nuevamente para los movimientos posteriores. Este proceso se llama*control adaptativo.* El control adaptativo, en cierto sentido, es una retroalimentación negativa retrasada.

Por lo tanto, se puede ver cuán complejos pueden ser los sistemas de control de retroalimentación del cuerpo. La vida de una persona depende de todos ellos. Por lo tanto, gran parte de este texto está dedicado a discutir estos mecanismos que dan vida.

VARIABILIDAD FISIOLÓGICA

Aunque algunas variables fisiológicas, como las concentraciones plasmáticas de iones de potasio, calcio e hidrógeno, están estrictamente reguladas, otras, como el peso corporal y la adiposidad, muestran una amplia variación entre diferentes individuos e incluso en el mismo individuo en diferentes etapas de la vida. La presión arterial, el bombeo cardíaco, la tasa metabólica, la actividad del sistema nervioso, las hormonas y otras variables fisiológicas cambian a lo largo del día a medida que nos movemos y participamos en las actividades diarias normales. Por lo tanto, cuando hablamos de valores “normales”, es con el entendimiento de que muchos de los sistemas de control del cuerpo están reaccionando constantemente a las perturbaciones, y que puede existir variabilidad entre diferentes individuos, dependiendo del peso y altura corporal, dieta, edad, sexo, medio ambiente, genética y otros factores.

En aras de la simplicidad, la discusión sobre las funciones fisiológicas a menudo se centra en el macho delgado y joven “promedio” de 70 kg. Sin embargo, el macho americano ya no pesa una media de 70 kg; ahora pesa más de 88 kg, y la mujer estadounidense promedio pesa más de 76 kg, más que el hombre promedio en la década de 1960. El peso corporal también ha aumentado sustancialmente en la mayoría de los demás países industrializados durante los últimos 40 a 50 años.

A excepción de las funciones reproductivas y hormonales, muchas otras funciones fisiológicas y valores normales a menudo se discuten en términos de fisiología masculina. Sin embargo, existen claras diferencias en la fisiología masculina y femenina más allá de las diferencias obvias que se relacionan con la reproducción. Estas diferencias pueden tener consecuencias importantes para comprender la fisiología normal y para el tratamiento de enfermedades.

Las diferencias fisiológicas relacionadas con la edad y étnicas o raciales también tienen una influencia importante en la composición corporal, los sistemas de control fisiológico y la fisiopatología de las enfermedades. Por ejemplo, en un varón joven delgado, el agua corporal total es aproximadamente el 60% del peso corporal. A medida que una persona crece y envejece, este porcentaje disminuye gradualmente, en parte porque el envejecimiento generalmente se asocia con una disminución de la masa del músculo esquelético y un aumento de la masa grasa. El envejecimiento también puede causar una disminución en la función y efectividad de algunos órganos y sistemas de control fisiológico.

Estas fuentes de variabilidad fisiológica (diferencias de sexo, envejecimiento, etnia y raza) son consideraciones complejas pero importantes cuando se habla de la fisiología normal y la fisiopatología de las enfermedades.

RESUMEN: AUTOMATICIDAD DEL CUERPO

El propósito principal de este capítulo ha sido discutir brevemente la organización general del cuerpo y los medios por los cuales las diferentes partes del cuerpo operan en armonía. En resumen, el cuerpo es en realidad un*orden social de alrededor de 35 a 40 billones de células* organizados en diferentes estructuras funcionales, algunas de las cuales se denominan *órganos.* Cada estructura funcional contribuye con su parte al mantenimiento de la homeostasis en el líquido extracelular, que se denomina *ambiente interno.* Mientras se mantengan las condiciones normales en este entorno interno, las células del cuerpo continúan viviendo y funcionando correctamente. Cada célula se beneficia de la homeostasis y, a su vez, cada célula contribuye con su parte al mantenimiento de la homeostasis. Esta interacción recíproca proporciona una automaticidad continua del cuerpo hasta que uno o más sistemas funcionales pierden su capacidad para contribuir con su parte de función. Cuando esto sucede, todas las células del cuerpo sufren. La disfunción extrema conduce a la muerte; la disfunción moderada conduce a la enfermedad.

Bibliografía

Adolph EF: Adaptaciones fisiológicas: hipertrofias y superfunciones. Am Sci 60: 608, 1972.

Bentsen MA, Mirzadeh Z, Schwartz MW: Revisando cómo el cerebro detecta la glucosa y por qué. Cell Metab 29:11, 2019.

Bernard C: Conferencias sobre los fenómenos de la vida comunes a los animales y las plantas. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1974.

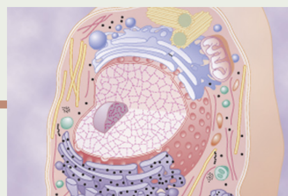
Cannon WB: Organización para la homeostasis fisiológica. Physiol Rev 9: 399, 1929.

Chien S: Mecanotransducción y homeostasis de células endoteliales: la sabiduría de la célula. Am J Physiol Heart Circ Physiol 292: H1209, 2007. DiBona GF: Fisiología en perspectiva: la sabiduría del cuerpo. Control neural del riñón. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 289: R633, 2005.

Dickinson MH, Farley CT, Full RJ, et al: Cómo se mueven los animales: una vista integradora. Science 288: 100, 2000.

Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P: El metabolismo y el reloj circadiano convergen. Physiol Rev 93: 107, 2013.

Guyton AC: presión arterial e hipertensión. Filadelfia: WB Saunders, 1980.
Herman MA, Kahn BB: transporte y detección de glucosa en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa y la armonía metabólica. J Clin Invest 116: 1767, 2006.
Kabashima K, Honda T, Ginhoux F, Egawa G: La anatomía inmunológica de la piel. Nat Rev Immunol 19:19, 2019.
Khramtsova EA, Davis LK, Stranger BE: El papel del sexo en la genómica de los rasgos complejos humanos. Nat Rev Genet 20: 173, 2019.
Kim KS, Seeley RJ, Sandoval DA: Señalización desde la periferia al cerebro que regula la homeostasis energética. Nat Rev Neurosci 19: 185, 2018.
Nishida AH, Ochman H: Una vista de los grandes simios del microbioma intestinal. Nat Rev Genet 20: 185, 2019.
Orgel LE: El origen de la vida en la tierra. Sci Am 271: 76, 1994. Reardon C, Murray K, Lomax AE: comunicación neuroinmune en la salud y la enfermedad. Physiol Rev 98: 2287-2316, 2018.
Sender R, Fuchs S, Milo R: estimaciones revisadas para la cantidad de células humanas y bacterianas en el cuerpo. PLoS Biol 14 (8): e1002533, 2016.
Smith HW: From Fish to Philosopher. Nueva York: Doubleday, 1961.



CAPÍTULO 2

UN ITI

La célula y sus funciones

Cada uno de los billones de células de un ser humano es una estructura viva que puede sobrevivir durante meses o años, siempre que los fluidos circundantes contengan los nutrientes adecuados. Las células son los componentes básicos del cuerpo, que proporcionan estructura a los tejidos y órganos del cuerpo, ingieren nutrientes y los convierten en energía, y realizan funciones especializadas. Las células también contienen el código hereditario del cuerpo, que controla las sustancias sintetizadas por las células y les permite hacer copias de sí mismas.

ORGANIZACIÓN DE LA CÉLULA

Un dibujo esquemático de una célula típica, como se ve por el microscopio óptico, se muestra en **Figura 2-1**. Sus dos partes principales son *núcleo* y el *citoplasma.* El núcleo está separado del citoplasma por un *membrana nuclear,* y el citoplasma está separado de los fluidos circundantes por un *membrana celular,* también llamado el *membrana de plasma.*

Las diferentes sustancias que componen la célula se denominan colectivamente *protoplasma.* El protoplasma se compone principalmente de cinco sustancias básicas: agua, electrolitos, proteínas, lípidos y carbohidratos.

Agua. La mayoría de las células, a excepción de las células grasas, se componen principalmente de agua en una concentración del 70% al 85%. Muchos químicos celulares se disuelven en el agua. Otros están suspendidos en el agua como partículas sólidas. Las reacciones químicas tienen lugar entre los productos químicos disueltos o en las superficies de las partículas o membranas en suspensión.

Iones. Los iones importantes en la celda incluyen *potasio, magnesio, fosfato, sulfato, bicarbonato,* y pequeñas cantidades de *cloruro de sodio,* y *calcio.* Todos estos iones se discuten en Capítulo 4, que considera las interrelaciones entre los fluidos intracelular y extracelular.

Los iones proporcionan sustancias químicas inorgánicas para las reacciones celulares y son necesarios para el funcionamiento de algunos mecanismos de control celular. Por ejemplo, los iones que actúan en la membrana celular son necesarios para la transmisión de impulsos electroquímicos en las fibras nerviosas y musculares.

Proteínas Después del agua, las sustancias más abundantes en la mayoría de las células son las proteínas, que normalmente constituyen del 10% al 20% de la masa celular. Estas proteínas se pueden dividir en dos tipos, *proteínas estructurales* y *proteínas funcionales.*

Las proteínas estructurales están presentes en la célula principalmente en forma de filamentos largos que son polímeros de muchas moléculas de proteínas individuales. Un uso destacado de tales filamentos intracelulares es formar *microtúbulos,* que proporcionan los citoesqueletos de orgánulos celulares como cilios, axones nerviosos, los husos mitóticos de las células que experimentan mitosis y una masa enmarañada de túbulos filamentosos delgados que mantienen juntas las partes del citoplasma y el nucleoplasma en sus respectivos compartimentos. Las proteínas fibrilares se encuentran fuera de la célula, especialmente en las fibras de colágeno y elastina del tejido conectivo, y en otros lugares, como en las paredes de los vasos sanguíneos, los tendones y los ligamentos.

los *proteínas funcionales* suelen estar compuestas por combinaciones de unas pocas moléculas en forma tubular-globular. Estas proteínas son principalmente las *enzimas* de la célula y, a diferencia de las proteínas fibrilares, suelen ser móviles en el líquido celular. Además, muchos de ellos se adhieren a estructuras membranosas dentro de la célula y catalizan reacciones químicas intracelulares específicas. Por ejemplo, las reacciones químicas que dividen la glucosa en sus partes componentes y luego las combinan con oxígeno para formar dióxido de carbono y agua mientras que simultáneamente proporcionan energía para la función celular son todas catalizadas por una serie de enzimas proteicas.

Lípidos Los lípidos son varios tipos de sustancias que se agrupan debido a su propiedad común de ser solubles en disolventes grasos. Lípidos especialmente importantes

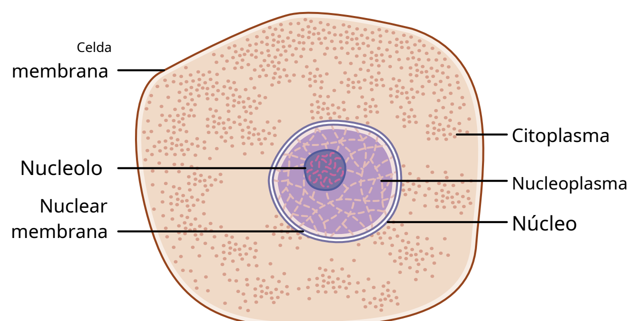


Figura 2-1. Ilustración de estructuras celulares visibles con un microscopio óptico.

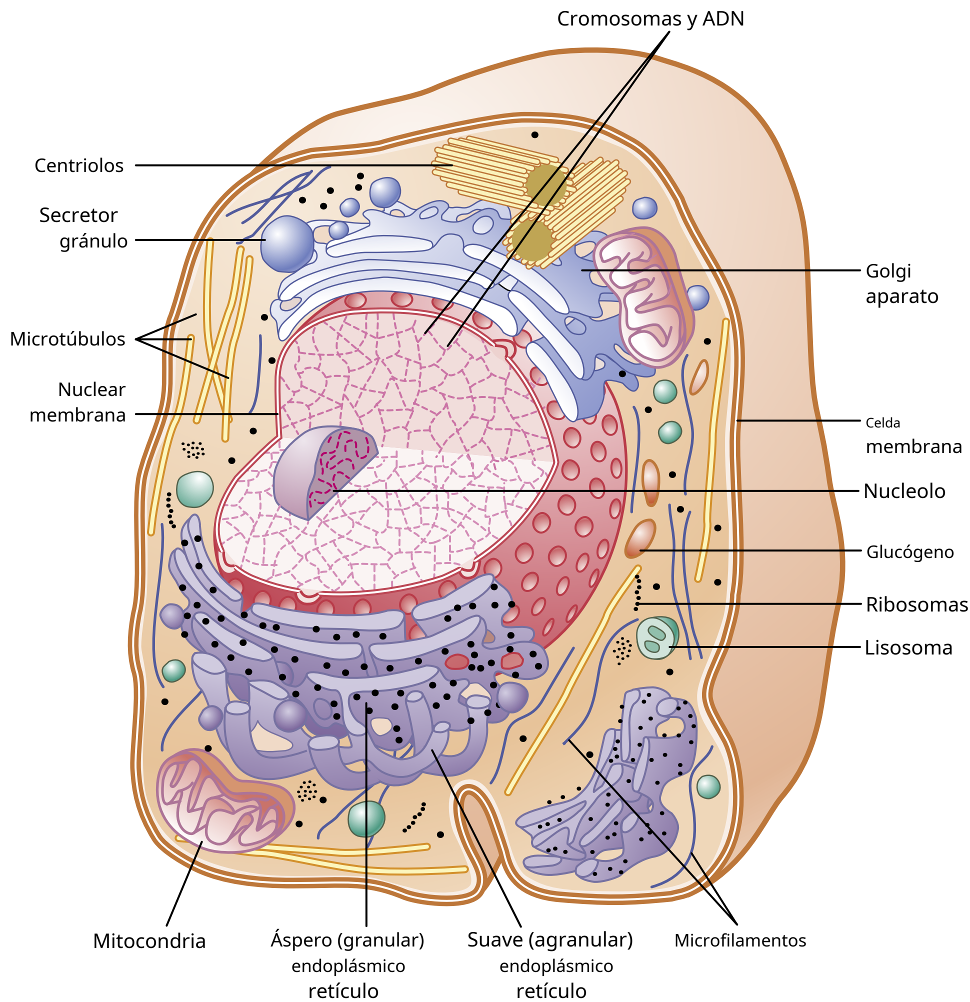


Figura 2-2. Reconstrucción de una célula típica, mostrando los orgánulos internos en el citoplasma y núcleo.

están *fosfolípidos* y *colesterol,* que en conjunto constituyen sólo alrededor del 2% de la masa celular total. Los fosfolípidos y el colesterol son principalmente insolubles en agua y, por lo tanto, se utilizan para formar la membrana celular y las barreras de la membrana intracelular que separan los diferentes compartimentos celulares.

Además de los fosfolípidos y el colesterol, algunas células contienen grandes cantidades de *triglicéridos,* también llamado *grasas neutras.* En *células grasas (adipocitos),* los triglicéridos a menudo representan hasta el 95% de la masa celular. La grasa almacenada en estas células representa el principal depósito de nutrientes energéticos del cuerpo que luego pueden usarse para proporcionar energía donde sea que se necesite en el cuerpo.

Carbohidratos. Los carbohidratos juegan un papel importante en la nutrición celular y, como parte de las moléculas de glicoproteína, tienen funciones estructurales. La mayoría de las células humanas no mantienen grandes reservas de carbohidratos; la cantidad generalmente promedia solo alrededor del 1% de su masa total, pero aumenta hasta un 3% en las células musculares y, ocasionalmente, hasta un 6% en las células hepáticas. Sin embargo, los carbohidratos en forma de glucosa disuelta siempre están presentes en el líquido extracelular circundante, por lo que que está fácilmente disponible para la célula. Además, una pequeña cantidad de carbohidratos se almacena en las células como*glucógeno* un polímero insoluble de glucosa que se puede despolimerizar y utilizar rápidamente para suplir las necesidades energéticas de la célula.

ESTRUCTURA CELULAR

La celda contiene estructuras físicas altamente organizadas llamadas *orgánulos intracelulares,* que son fundamentales para la función celular. Por ejemplo, sin uno de los orgánulos, el *mitocondrias,* más del 95% de la liberación de energía de las células a partir de los nutrientes cesaría de inmediato. Los orgánulos y otras estructuras más importantes de la célula se muestran en**Figura 2-2**.

ESTRUCTURAS MEMBRANASAS DE LA CÉLULA

La mayoría de los orgánulos de la célula están cubiertos por membranas compuestas principalmente de lípidos y proteínas. Estas membranas incluyen el*membrana celular, membrana nuclear, membrana del retículo endoplásmico,* y *membranas de las mitocondrias, lisosomas,* y *Aparato de Golgi.*

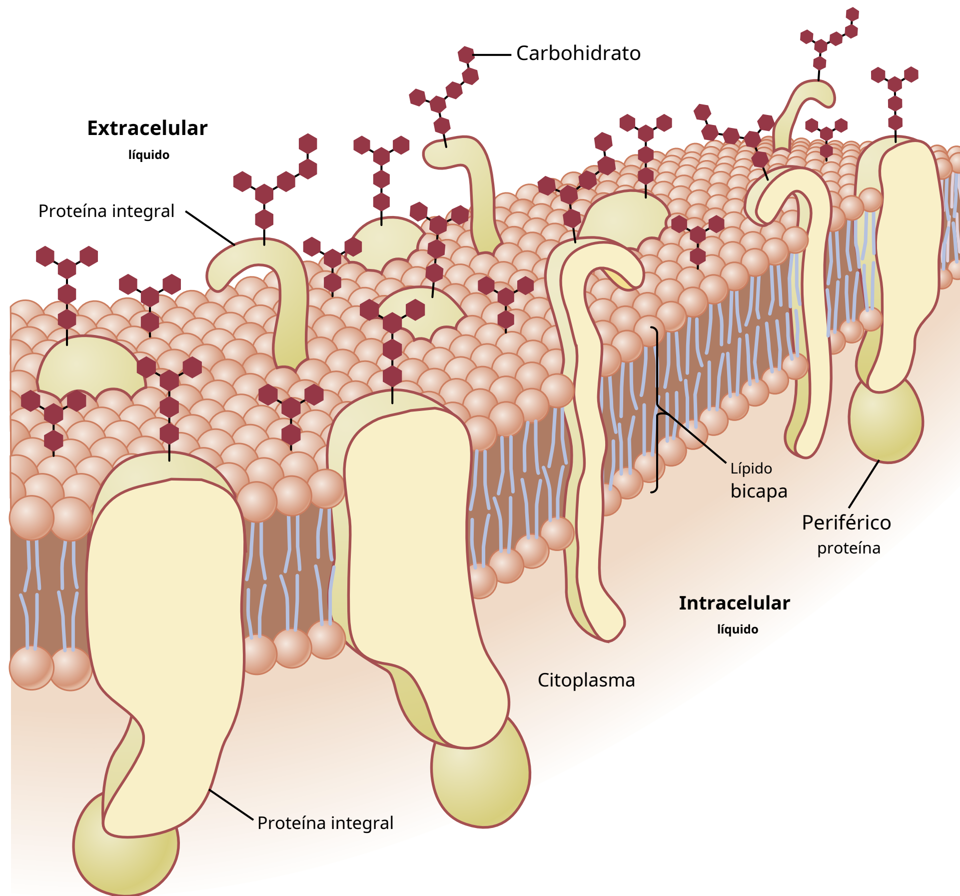


Figura 2-3. Estructura de la membrana celular que muestra que está compuesta principalmente por una bicapa lipídica de moléculas de fosfolípidos, pero con un gran número de moléculas de proteínas que sobresalen a través de la capa. Además, los restos de carbohidratos están unidos a las moléculas de proteína en el exterior. de la membrana y a moléculas de proteínas adicionales en el interior.

Los lípidos en las membranas proporcionan una barrera que impide el movimiento de agua y sustancias solubles en agua de un compartimento celular a otro porque el agua no es soluble en lípidos. Sin embargo, las moléculas de proteína a menudo penetran a través de las membranas, proporcionando así vías especializadas, a menudo organizadas en formas reales.*poros* para el paso de sustancias específicas a través de membranas. Además, muchas otras proteínas de membrana son*enzimas* que catalizan una multitud de reacciones químicas diferentes, discutidas aquí y en capítulos posteriores.

Membrana celular

La membrana celular (también llamada *membrana de plasma*) envuelve la célula y es una estructura delgada, flexible y elástica de solo 7,5 a 10 nanómetros de espesor. Está compuesto casi en su totalidad por proteínas y lípidos. La composición aproximada es 55% de proteínas, 25% de fosfolípidos, 13% de colesterol, 4% de otros lípidos y 3% de carbohidratos.

La barrera lipídica de la membrana celular impide la penetración de sustancias solubles en agua. Figura 2-3 muestra la estructura de la membrana celular. Su estructura básica es una*bicapa lipídica,* que es una película delgada de lípidos de doble capa (cada capa tiene un grosor de una sola molécula), es decir continuo sobre toda la superficie celular. Intercaladas en esta película lipídica hay grandes proteínas globulares.

La bicapa lipídica básica se compone de tres tipos principales de lípidos:*fosfolípidos, esfingolípidos,* y *colesterol*. Los fosfolípidos son los lípidos de la membrana celular más abundantes. Un extremo de cada molécula de fosfolípidos es*hidrofílico* y soluble en agua. El otro extremo es *hidrofóbico* y soluble solo en grasas. El extremo fosfato del fosfolípido es hidrófilo y la porción de ácido graso es hidrófoba.

Debido a que las porciones hidrófobas de las moléculas de fosfolípidos son repelidas por el agua pero se atraen mutuamente entre sí, tienen una tendencia natural a unirse entre sí en el medio de la membrana, como se muestra en Figura 2-3. Las porciones de fosfato hidrófilo constituyen entonces las dos superficies de la membrana celular completa, en contacto con*intracelular* agua en el interior de la membrana y *extracelular* agua en la superficie exterior.

La capa de lípidos en el medio de la membrana es impermeable a las sustancias solubles en agua habituales, como iones, glucosa y urea. Por el contrario, las sustancias liposolubles, como el oxígeno, el dióxido de carbono y el alcohol, pueden penetrar esta parte de la membrana con facilidad.

Esfingolípidos, derivados del aminoalcohol *esfingosina*, también tienen grupos hidrofóbicos e hidrofílicos y

están presentes en pequeñas cantidades en las membranas celulares, especialmente en las células nerviosas. Se cree que los esfingolípidos complejos en las membranas celulares cumplen varias funciones, incluida la protección contra factores ambientales dañinos, la transmisión de señales y los sitios de adhesión de proteínas extracelulares.

Las moléculas de colesterol en las membranas también son lípidos porque sus núcleos de esteroides son altamente solubles en grasa. Estas moléculas, en cierto sentido, se disuelven en la bicapa de la membrana. Ayudan principalmente a determinar el grado de permeabilidad (o impermeabilidad) de la bicapa a los componentes solubles en agua de los fluidos corporales. El colesterol también controla gran parte de la fluidez de la membrana.

Proteínas integrales y periféricas de la membrana celular. Figura 2-3 también muestra masas globulares flotando en la bicapa lipídica. Estas proteínas de membrana son principalmente *glicoproteínas.* Hay dos tipos de proteínas de la membrana celular, *proteínas integrales,* que sobresalen completamente a través de la membrana, y *proteínas periféricas,* que se adhieren solo a una superficie de la membrana y no penetran completamente.

Muchas de las proteínas integrales proporcionan estructuras *canales* (o *poros*) a través del cual las moléculas de agua y las sustancias solubles en agua, especialmente los iones, pueden difundirse entre los fluidos extracelulares e intracelulares. Estos canales de proteínas también tienen propiedades selectivas que permiten la difusión preferencial de algunas sustancias sobre otras.

Otras proteínas integrales actúan como *proteínas portadoras* para transportar sustancias que de otro modo no podrían penetrar la bicapa lipídica. A veces, estas proteínas transportadoras incluso transportan sustancias en la dirección opuesta a sus gradientes electroquímicos de difusión, lo que se denomina *transporte activo.* Otros actúan como *enzimas.*

Las proteínas integrales de membrana también pueden servir como *receptores* para productos químicos solubles en agua, como hormonas peptídicas, que no penetran fácilmente en la membrana celular. Interacción de los receptores de la membrana celular con específicos *ligandos* que se unen al receptor provocan cambios conformacionales en la proteína receptora. Este proceso, a su vez, activa enzimáticamente la parte intracelular de la proteína o induce interacciones entre el receptor y las proteínas del citoplasma que actúan como*segundos mensajeros,* retransmitiendo la señal de la parte extracelular del receptor al interior de la célula. De esta manera, las proteínas integrales que atraviesan la membrana celular proporcionan un medio para transmitir información sobre el medio ambiente al interior de la célula.

Las moléculas de proteínas periféricas a menudo se unen a proteínas integrales. Estas proteínas periféricas funcionan casi en su totalidad como enzimas o como controladores del transporte de sustancias a través de la membrana celular.*poros.*

Carbohidratos de membrana: la célula "Glicocáliz".

Los carbohidratos de membrana ocurren casi invariablemente en combinación con proteínas o lípidos en forma de *glicoproteínas* o *glicolípidos.* De hecho, la mayoría de las proteínas integrales son glicoproteínas y aproximadamente una décima parte de las moléculas de lípidos de la membrana son glicolípidos. los*glico* porciones de estas moléculas sobresalen casi invariablemente hacia el exterior de la célula, colgando hacia afuera de la superficie celular. Muchos otros compuestos de carbohidratos, llamados*proteoglicanos*- que son principalmente carbohidratos unidos a pequeños núcleos de proteínas - también están unidos a la superficie exterior de la célula. Por lo tanto, toda la superficie exterior de la célula a menudo tiene una capa suelta de carbohidratos llamada*glucocálix.*

Los restos de carbohidratos unidos a la superficie exterior de la célula tienen varias funciones importantes:

1. Muchos de ellos tienen carga eléctrica negativa, lo que le da a la mayoría de las células una carga superficial negativa general que repele otros objetos cargados negativamente.
2. El glicocáliz de algunas células se adhiere al glicocáliz de otras células, uniendo así las células entre sí.
3. Muchos de los carbohidratos actúan como *receptores* para unir hormonas, como la insulina. Cuando se une, esta combinación activa proteínas internas adheridas que, a su vez, activan una cascada de enzimas intracelulares.
4. Algunas fracciones de carbohidratos entran en reacciones inmunes, como se explica en Capítulo 35.

CITOPLASMA Y SUS ORGANELOS

El citoplasma está lleno de pequeñas y grandes partículas y orgánulos dispersos. La porción líquida gelatinosa del citoplasma en la que se dispersan las partículas se llama *citosol* y contiene principalmente proteínas, electrolitos y glucosa disueltos.

Dispersos en el citoplasma se encuentran glóbulos de grasa neutra, gránulos de glucógeno, ribosomas, vesículas secretoras y cinco orgánulos especialmente importantes: *retículo endoplásmico,* los *Aparato de Golgi, mitocondrias, lisosomas,* y *peroxisomas.*

Retículo endoplásmico

Figura 2-2 muestra el *retículo endoplásmico,* una red de estructuras tubulares llamada *cisternas* y estructuras vesiculares planas en el citoplasma. Este orgánulo ayuda a procesar las moléculas producidas por la célula y las transporta a sus destinos específicos dentro o fuera de la célula. Los túbulos y las vesículas se interconectan. Además, sus paredes están formadas por membranas de bicapa lipídica que contienen grandes cantidades de proteínas, similar a la membrana celular. El área de superficie total de esta estructura en algunas células, las células del hígado, por ejemplo, puede ser de 30 a 40 veces el área de la membrana celular.

La estructura detallada de una pequeña porción del retículo endoplásmico se muestra en Figura 2-4. El espacio dentro de los túbulos y vesículas está lleno de*matriz endoplásmica,* un medio acuoso que es diferente del líquido en el citosol fuera del retículo endoplásmico. Las micrografías electrónicas muestran que el espacio dentro del retículo endoplásmico está conectado con el espacio entre las dos superficies de la membrana nuclear.

Las sustancias que se forman en algunas partes de la célula ingresan al espacio del retículo endoplásmico y luego se dirigen a otras partes de la célula. Además, la vasta superficie de este

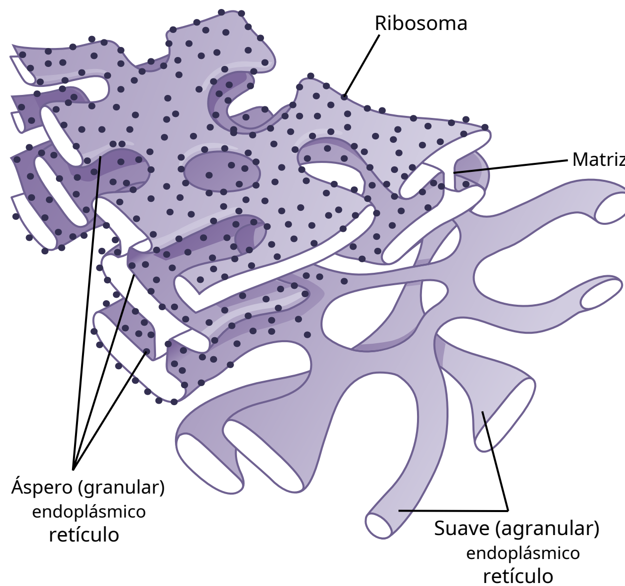


Figura 2-4. Estructura del retículo endoplásmico.

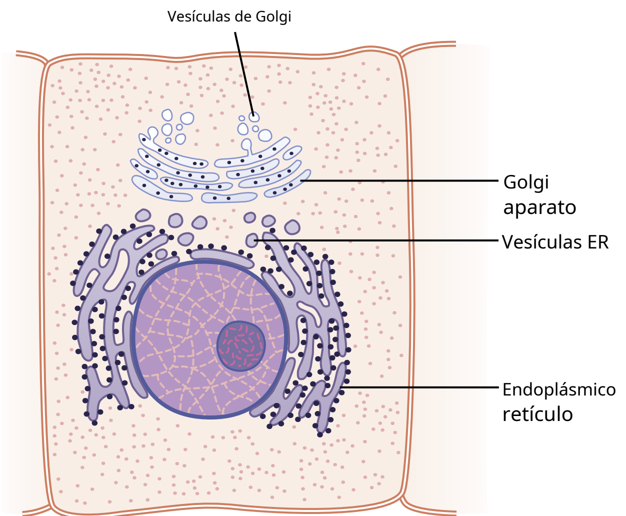


Figura 2-5. Aparato de Golgi típico y su relación con el retículo endoplásmico (RE) y el núcleo.

El retículo y los múltiples sistemas enzimáticos unidos a sus membranas proporcionan los mecanismos para una parte importante de las funciones metabólicas de la célula.

Ribosomas y retículo endoplásmico rugoso (granular). Unidas a las superficies externas de muchas partes del retículo endoplásmico hay un gran número de partículas granulares diminutas llamadas *ribosomas.* Donde estas partículas están presentes, el retículo se llama el *retículo endoplásmico rugoso (granular).* Los ribosomas están compuestos por una mezcla de ARN y proteínas; funcionan para sintetizar nuevas moléculas de proteína en la célula, como se analiza más adelante en este capítulo y enCapítulo 3.

Retículo endoplásmico liso (agranular). Parte del retículo endoplásmico no tiene ribosomas adheridos. Esta parte se llama*liso,* o *retículo endoplásmico agranular.* El retículo liso funciona para la síntesis de sustancias lipídicas y para otros procesos de las células promovidos por enzimas intrarreticulares.

Aparato de Golgi

El aparato de Golgi, mostrado en **Figura 2-5**, está estrechamente relacionado con el retículo endoplásmico. Tiene membranas similares a las del retículo endoplásmico liso. El aparato de Golgi suele estar compuesto por cuatro o más capas apiladas de vesículas delgadas, planas y cerradas que se encuentran cerca de un lado del núcleo. Este aparato es prominente en las células secretoras, donde se ubica en el lado de la célula desde donde se extruyen las sustancias secretoras.

El aparato de Golgi funciona en asociación con el retículo endoplásmico. Como se muestra en**Figura 2-5**, pequeña *vesículas de transporte* (también llamado *vesículas del retículo endoplásmico* [*Vesículas ER*]) se desprenden continuamente del retículo endoplásmico y poco después se fusionan con el aparato de Golgi. De esta forma, las sustancias atrapadas en ER las vesículas se transportan desde el retículo endoplásmico al aparato de Golgi. Las sustancias transportadas luego se procesan en el aparato de Golgi para formar lisosomas, vesículas secretoras y otros componentes citoplasmáticos (que se describen más adelante en este capítulo).

Lisosomas

Lisosomas, que se muestran en **Figura 2-2**, son orgánulos vesiculares que se forman al desprenderse del aparato de Golgi; luego se dispersan por todo el citoplasma. Los lisosomas proporcionan una*sistema digestivo intracelular* que permite a la célula digerir lo siguiente: (1) estructuras celulares dañadas; (2) partículas de alimentos que han sido ingeridas por la célula; y (3) materia no deseada como bacterias. Los lisosomas son diferentes en varios tipos de células, pero generalmente tienen un diámetro de 250 a 750 nanómetros. Están rodeadas por membranas típicas de bicapas lipídicas y están llenas de una gran cantidad de pequeños gránulos, de 5 a 8 nanómetros de diámetro, que son agregados de proteínas de hasta 40*enzimas hidrolasa (digestivas).* Una enzima hidrolítica es capaz de dividir un compuesto orgánico en dos o más partes combinando hidrógeno de una molécula de agua con una parte del compuesto y combinando la porción hidroxilo de la molécula de agua con la otra parte del compuesto. Por ejemplo, la proteína se hidroliza para formar aminoácidos, el glucógeno se hidroliza para formar glucosa y los lípidos se hidrolizan para formar ácidos grasos y glicerol.

Las enzimas hidrolíticas están muy concentradas en los lisosomas. Por lo general, la membrana que rodea al lisosoma evita que las enzimas hidrolíticas encerradas entren en contacto con otras sustancias en la célula y, por lo tanto, impide sus acciones digestivas. Sin embargo, algunas condiciones de la célula rompen las membranas de los lisosomas, lo que permite la liberación de enzimas digestivas. Estas enzimas luego dividen las sustancias orgánicas con las que entran en contacto en sustancias pequeñas y altamente difusibles como

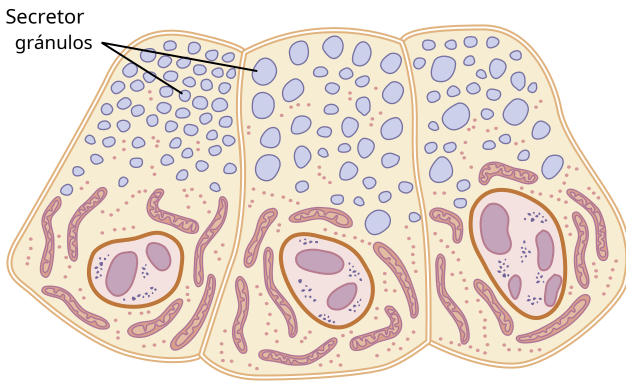


Figura 2-6. Gránulos secretores (vesículas secretoras) en las células acinares del páncreas.

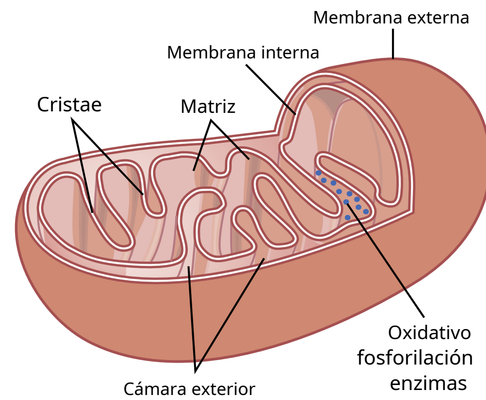


Figura 2-7. Estructura de una mitocondria.

aminoácidos y glucosa. Algunas de las funciones específicas de los lisosomas se describen más adelante en este capítulo.

Peroxisomas

Los peroxisomas son físicamente similares a los lisosomas, pero son diferentes en dos aspectos importantes. Primero, se cree que se forman por autorreplicación (o quizás por brotar del retículo endoplásmico liso) en lugar del aparato de Golgi. En segundo lugar, contienen *oxidasas* en lugar de hidrolasas. Varias de las oxidasas son capaces de combinar oxígeno con iones de hidrógeno derivados de diferentes sustancias químicas intracelulares para
formar peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El peróxido de hidrógeno es una sustancia altamente oxidante y se usa en asociación con *catalasa* otra enzima oxidasa presente en grandes cantidades en los peroxisomas, para oxidar muchas sustancias que de otro modo podrían ser venenosas para la célula. Por ejemplo, aproximadamente la mitad del alcohol que bebe una persona se desintoxica en acetaldehído por los peroxisomas de las células del hígado de esta manera. Una función principal de los peroxisomas es catabolizar los ácidos grasos de cadena larga.

Vesículas secretoras

Una de las funciones importantes de muchas células es la secreción de sustancias químicas especiales. Casi todas estas sustancias secretoras están formadas por el retículo endoplásmico-sistema del aparato de Golgi y luego se liberan del aparato de Golgi al citoplasma en forma de vesículas de almacenamiento llamadas *vesículas secretoras* o *gránulos secretores.*
Figura 2-6 muestra vesículas secretoras típicas dentro de las células acinares pancreáticas; estas vesículas almacenan proenzimas proteicas (enzimas que aún no están activadas). Las proenzimas se secretan más tarde a través de la membrana celular externa hacia el conducto pancreático y luego hacia el duodeno, donde se activan y realizan funciones digestivas en los alimentos en el tracto intestinal.

Mitocondrias

Las mitocondrias, que se muestran en **Figura 2-2** y **Figura 2-7**, se llaman los *potencias* de la celda. Sin ellos, las células no podrían extraer suficiente energía de los nutrientes y, en esencia, todas las funciones celulares cesarían.

Las mitocondrias están presentes en todas las áreas del citoplasma de cada célula, pero el número total por célula varía desde menos de 100 hasta varios miles, según los requisitos energéticos de la célula. Las células del músculo cardíaco (cardiomiocitos), por ejemplo, utilizan grandes cantidades de energía y tienen muchas más mitocondrias que las células grasas (adipocitos), que son mucho menos activas y consumen menos energía. Además, las mitocondrias se concentran en las partes de la célula responsables de la mayor parte de su metabolismo energético. También son variables en tamaño y forma. Algunas mitocondrias tienen solo unos pocos cientos de nanómetros de diámetro y tienen forma globular, mientras que otras son alargadas y miden hasta 1 micrómetro de diámetro y 7 micrómetros de largo. Otros son ramificados y filamentosos.

La estructura básica de la mitocondria, que se muestra en **Figura 2-7**, se compone principalmente de dos membranas de proteína bicapa lipídica, una *membrana externa* y un *membrana interna.* Muchos pliegues de la membrana interna forman estantes o túbulos llamados *crestas* sobre el que se unen las enzimas oxidativas. Las crestas proporcionan una gran superficie para que se produzcan reacciones químicas. Además, la cavidad interna de la mitocondria está llena de un *matriz* que contiene grandes cantidades de enzimas disueltas necesarias para extraer energía de los nutrientes. Estas enzimas operan en asociación con enzimas oxidativas en las crestas para provocar la oxidación de los nutrientes, formando así dióxido de carbono y agua y, al mismo tiempo, liberando energía. La energía liberada se utiliza para sintetizar una sustancia de alta energía llamada *trifosfato de adenosina* (ATP). Luego, el ATP se transporta fuera de la mitocondria y se difunde por toda la célula para liberar su propia energía donde sea necesario para realizar funciones celulares. Los detalles químicos de la formación de ATP por la mitocondria se proporcionan en Capítulo 68, pero algunas funciones básicas del ATP en la célula se presentan más adelante en este capítulo.

Las mitocondrias son autorreplicantes, lo que significa que una mitocondria puede formar una segunda, una tercera y así sucesivamente siempre que la célula necesite mayores cantidades de ATP. De hecho, las mitocondrias contienen ADN similar al que se encuentra en el núcleo celular. En Capítulo 3, veremos que el ADN es el componente básico del núcleo que

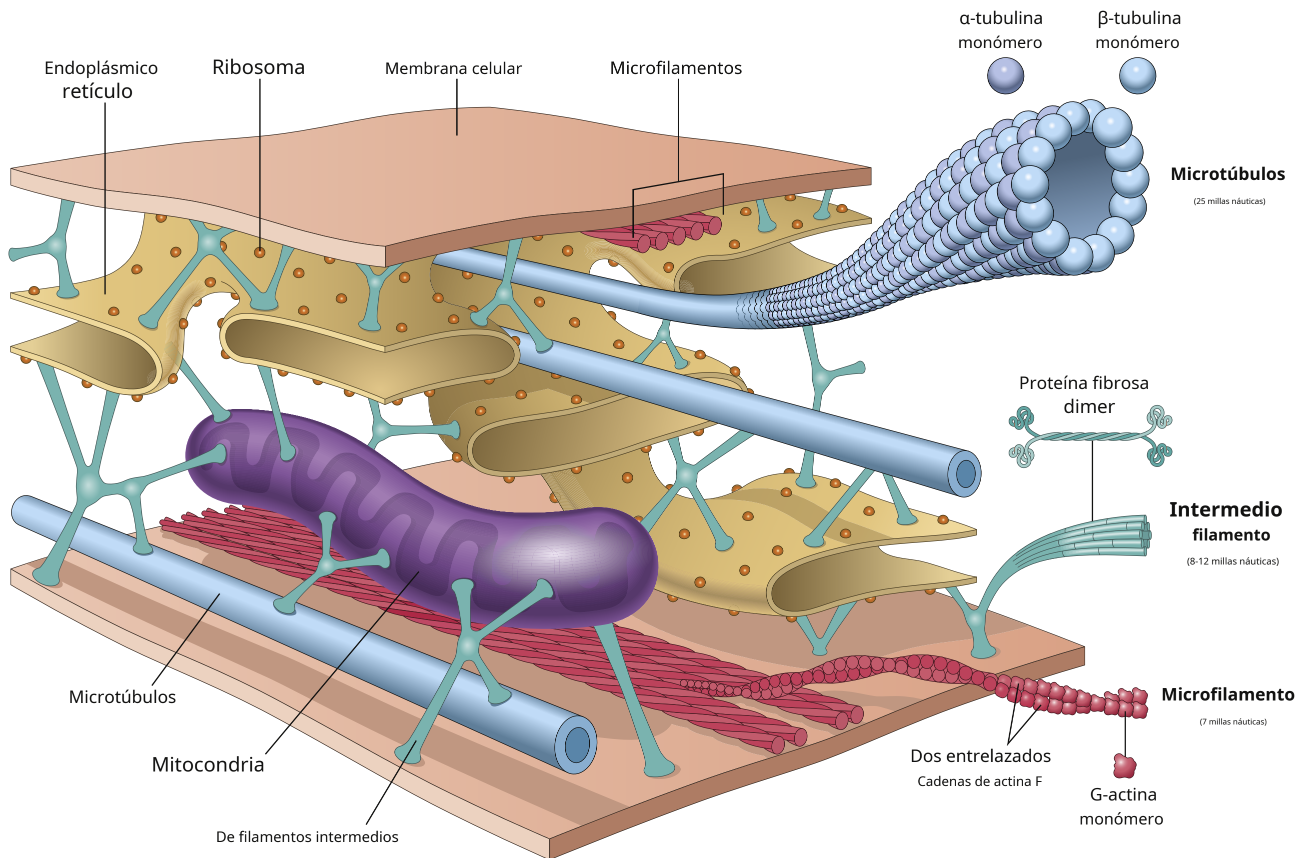


Figura 2-8. Citoesqueleto celular compuesto por fibras proteicas llamadas microfilamentos, filamentos intermedios y microtúbulos.

controla la replicación de la célula. El ADN de la mitocondria juega un papel similar, controlando la replicación de la mitocondria. Las células que se enfrentan a una mayor demanda de energía, por ejemplo, en los músculos esqueléticos sometidos a un entrenamiento de ejercicio crónico, pueden aumentar la densidad de las mitocondrias para suministrar la energía adicional requerida.

Citoesqueleto celular: estructuras filamentosas y tubulares

El citoesqueleto celular es una red de proteínas fibrilares organizadas en filamentos o túbulos. Estos se originan como proteínas precursoras sintetizadas por los ribosomas en el citoplasma. Las moléculas precursoras luego polimerizan para formar *filamentos* (**Figura 2-8**). Como ejemplo, una gran cantidad de actina*microfilamentos* ocurren con frecuencia en la zona exterior del citoplasma, llamado el *ectoplasma,* para formar un soporte elástico para la membrana celular. Además, en las células musculares, los filamentos de actina y miosina se organizan en una máquina contráctil especial que es la base de la contracción muscular, como se explica enCapítulo 6.

Filamentos intermedios son generalmente filamentos fuertes en forma de cuerda que a menudo trabajan junto con los microtúbulos, proporcionando resistencia y soporte para las frágiles estructuras de tubulina. Se les llama*intermedio* porque su diámetro medio se encuentra entre el de los microfilamentos de actina más estrechos y los filamentos de miosina más anchos que se encuentran en las células musculares. Sus funciones son principalmente mecánicas y son menos dinámicas que los microfilamentos o microtúbulos de actina.

Todas las células tienen filamentos intermedios, aunque las subunidades proteicas de estas estructuras varían según el tipo de célula. Los filamentos intermedios específicos que se encuentran en varias células incluyen filamentos de desmina en células musculares, neurofilamentos en neuronas y queratinas en células epiteliales.

Un tipo especial de filamento rígido compuesto de polimerizado *tubulina* moléculas se utiliza en todas las células para construir estructuras tubulares fuertes, la *microtúbulos.* **Figura 2-8** muestra los microtúbulos típicos de una célula.

Otro ejemplo de microtúbulos es la estructura esquelética tubular en el centro de cada cilio que se irradia hacia arriba desde el citoplasma celular hasta la punta del cilio. Esta estructura se analiza más adelante en el capítulo (ver**Figura2-18**). Además, tanto el*centriolos* y*husos mitóticos* de las células que sufren mitosis se componen de microtúbulos rígidos.

Una función principal de los microtúbulos es actuar como *citoesqueleto* proporcionando estructuras físicas rígidas para ciertas partes de las células. El citoesqueleto celular no solo determina la forma de la célula, sino que también participa en la división celular, permite que las células se muevan y proporciona un sistema similar a una pista que dirige el movimiento de los orgánulos en las células. Los microtúbulos sirven como cintas transportadoras para el transporte intracelular de vesículas, gránulos y orgánulos como las mitocondrias.

Núcleo

El núcleo es el centro de control de la célula y envía mensajes a la célula para que crezca y madure, se replique o muera. Brevemente, el núcleo contiene grandes cantidades de ADN,

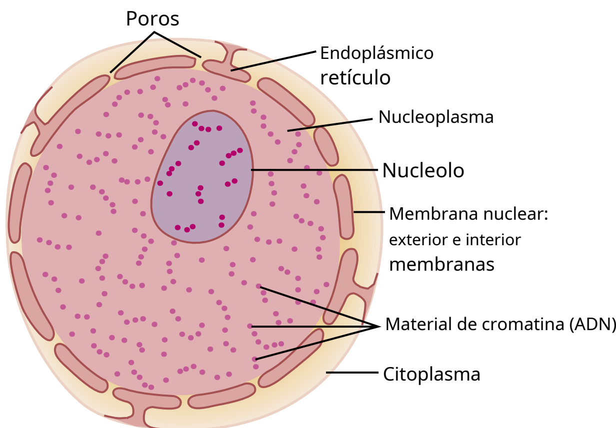


Figura 2-9. Estructura del núcleo.

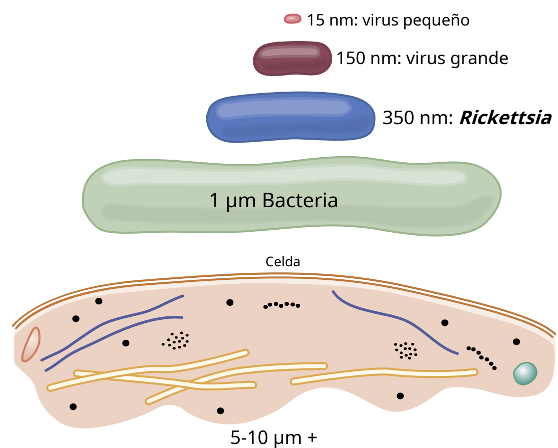


Figura 2-10. Comparación de tamaños de organismos precelulares con el de la célula promedio en el cuerpo humano.

que comprenden el *genes.* Los genes determinan las características de las proteínas celulares, incluidas las proteínas estructurales, así como las enzimas intracelulares que controlan las actividades citoplásmicas y nucleares.

Los genes también controlan y promueven la reproducción celular. Los genes se reproducen primero para crear dos conjuntos idénticos de genes; luego la célula se divide mediante un proceso especial llamado*mitosis* para formar dos células hijas, cada una de las cuales recibe uno de los dos conjuntos de genes de ADN. Todas estas actividades del núcleo se discuten enCapítulo 3.

Desafortunadamente, la apariencia del núcleo bajo el microscopio no proporciona muchas pistas sobre los mecanismos por los cuales el núcleo realiza sus actividades de control. **Figura 2-9** muestra el aspecto microscópico de luz del *interfase* núcleo (durante el período entre mitosis), revelando tinción oscura *material de cromatina* en todo el nucleoplasma. Durante la mitosis, el material de cromatina se organiza en forma de estructura altamente estructurada.*cromosomas,* que luego se pueden identificar fácilmente usando el microscopio óptico, como se ilustra en Capítulo 3.

Membrana nuclear. los *membrana nuclear,* también llamado el *membrana nuclear,* son en realidad dos membranas bicapa separadas, una dentro de la otra. La membrana externa es continua con el retículo endoplásmico del citoplasma celular, y el espacio entre las dos membranas nucleares también es continuo con el espacio dentro del retículo endoplásmico, como se muestra en**Figura 2-9**.

La membrana nuclear es penetrada por varios miles *poros nucleares.* Grandes complejos de proteínas se adhieren a los bordes de los poros, de modo que el área central de cada poro tiene solo unos 9 nanómetros de diámetro. Incluso este tamaño es lo suficientemente grande como para permitir que moléculas de hasta un peso molecular de 44.000 pasen con razonable facilidad.

Nucleolos y formación de ribosomas. Los núcleos de la mayoría de las células contienen una o más estructuras muy teñidas llamadas *nucléolos.* El nucleolo, a diferencia de la mayoría de los otros orgánulos discutidos aquí, no tiene una membrana limitante. En cambio, es simplemente una acumulación de grandes cantidades de ARN y proteínas de los tipos que se encuentran en los ribosomas. El nucleolo aumenta considerablemente cuando la célula sintetiza proteínas de forma activa.

La formación de los nucléolos (y de los ribosomas en el citoplasma fuera del núcleo) comienza en el núcleo. Primero, genes de ADN específicos en los cromosomas hacen que se sintetice ARN. Parte de este ARN sintetizado se almacena en los nucléolos, pero la mayor parte se transporta hacia afuera a través de los poros nucleares hacia el citoplasma. Aquí se utiliza junto con proteínas específicas para ensamblar ribosomas "maduros" que desempeñan un papel esencial en la formación de proteínas citoplasmáticas, como se analiza enCapítulo 3.

COMPARACIÓN DE LA CÉLULA ANIMAL CON LAS FORMAS DE VIDA PRECELULARES

La célula es un organismo complicado que requirió muchos cientos de millones de años para desarrollarse después de las primeras formas de vida, microorganismos que pueden haber sido similares a los actuales. *virus,* apareció por primera vez en la tierra. **Figura 2-10** muestra los tamaños relativos de lo siguiente: (1) el virus más pequeño conocido; (2) un virus grande; (3) una*Rickettsia;* (4) una *bacteria;* y (5) un *célula nucleada,* Esto demuestra que la célula tiene un diámetro aproximadamente 1000 veces mayor que el del virus más pequeño y, por lo tanto, un volumen aproximadamente mil millones de veces mayor que el del virus más pequeño. En consecuencia, las funciones y la organización anatómica de la célula también son mucho más complejas que las del virus.

El componente vital esencial del virus pequeño es un *ácido nucleico* incrustado en una capa de proteína. Este ácido nucleico está compuesto por los mismos constituyentes de ácidos nucleicos básicos (ADN o ARN) que se encuentran en las células de mamíferos y es capaz de reproducirse en condiciones apropiadas. Por lo tanto, el virus propaga su linaje de generación en generación y, por lo tanto, es una estructura viva de la misma manera que las células y los humanos son estructuras vivas.

A medida que la vida evolucionó, otras sustancias químicas, además del ácido nucleico y las proteínas simples, se convirtieron en partes integrales del organismo y comenzaron a desarrollarse funciones especializadas en diferentes partes del virus. Se formó una membrana

alrededor del virus y, dentro de la membrana, apareció una matriz fluida. Luego, se desarrollaron químicos especializados dentro del fluido para realizar funciones especiales; Aparecieron muchas enzimas proteicas que eran capaces de catalizar reacciones químicas, determinando así las actividades del organismo.

Aún en etapas posteriores de la vida, particularmente en las etapas de rickettsias y bacterias, *orgánulos* desarrollado dentro del organismo. Estos representan estructuras físicas de agregados químicos que realizan funciones de una manera más eficiente que lo que se puede lograr con productos químicos dispersos por toda la matriz fluida.

Finalmente, en la célula nucleada, se desarrollaron orgánulos aún más complejos, el más importante de los cuales es el *núcleo*. El núcleo distingue este tipo de célula de todas las formas de vida inferiores; proporciona un centro de control para todas las actividades celulares y para la reproducción de nuevas células generación tras generación, y cada nueva célula tiene casi exactamente la misma estructura que su progenitor.

SISTEMAS FUNCIONALES DE LA CÉLULA

En el resto de este capítulo, discutiremos algunos sistemas funcionales de la célula que la convierten en un organismo vivo.

ENDOCITOSIS: INGESTIÓN CÉLULA

Para que una célula viva, crezca y se reproduzca, debe obtener nutrientes y otras sustancias de los fluidos circundantes. La mayoría de las sustancias atraviesan la membrana celular mediante procesos de difusión y*transporte activo.*

La difusión implica un simple movimiento a través de la membrana causado por el movimiento aleatorio de las moléculas de la sustancia. Las sustancias se mueven a través de los poros de la membrana celular o, en el caso de las sustancias liposolubles, a través de la matriz lipídica de la membrana.

El transporte activo implica realmente llevar una sustancia a través de la membrana mediante una estructura de proteína física que penetra toda la membrana. Estos mecanismos de transporte activo son tan importantes para la función celular que se presentan en detalle enCapítulo 4. Las partículas grandes

ingresan a la célula por una función especializada de la membrana celular llamada*endocitosis* (Video 2-1). Las principales formas de endocitosis son*pinocitosis* y

fagocitosis. Pinocitosis significa la ingestión de partículas diminutas que forman vesículas de líquido extracelular y constituyentes particulados dentro del citoplasma celular. La fagocitosis significa la ingestión de partículas grandes, como bacterias, células completas o porciones de tejido en degeneración.

Pinocitosis La pinocitosis ocurre continuamente en las membranas celulares de la mayoría de las células, pero es especialmente rápida en algunas células. Por ejemplo, ocurre tan rápidamente en los macrófagos que aproximadamente el 3% de la membrana total de los macrófagos se envuelve en forma de vesículas cada minuto. Aun así, las vesículas pinocitóticas son tan pequeñas, por lo general de solo 100 a 200 nanómetros de diámetro, que la mayoría de ellas solo se pueden ver con un microscopio electrónico.

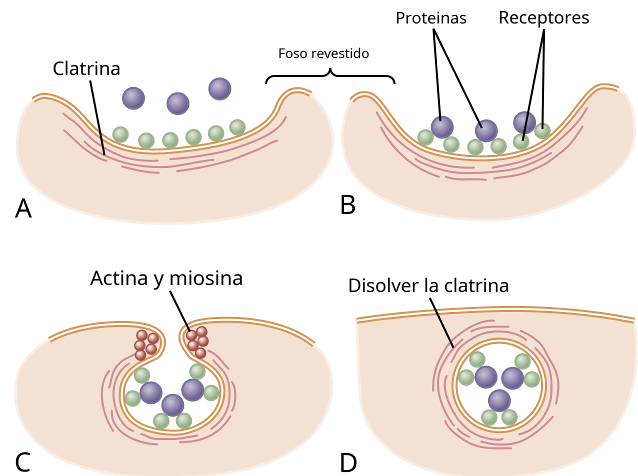


Figura 2-11. Mecanismo de pinocitosis.

La pinocitosis es el único medio por el cual la mayoría de las macromoléculas grandes, como la mayoría de las proteínas, pueden ingresar a las células. De hecho, la velocidad a la que se forman las vesículas pinocitóticas suele aumentar cuando tales macromoléculas se adhieren a la membrana celular.

Figura 2-11 Demuestra los pasos sucesivos de la pinocitosis. *(ANUNCIO),* mostrando tres moléculas de proteína que se adhieren a la membrana. Estas moléculas generalmente se adhieren a proteínas especializadas.*receptores* en la superficie de la membrana que son específicas para el tipo de proteína que se va a absorber. Los receptores generalmente se concentran en pequeños hoyos en la superficie externa de la membrana celular, llamados*fosas recubiertas.* En el interior de la membrana celular debajo de estos hoyos hay una red de proteína fibrilar llamada *clatrina* así como otras proteínas, quizás incluyendo filamentos contráctiles de *actina* y *miosina.* Una vez que las moléculas de proteína se han unido a los receptores, las propiedades superficiales de la membrana local cambian de tal manera que todo el hoyo se invagina hacia adentro y las proteínas fibrilares que rodean el hoyo de invaginación hacen que sus bordes se cierren sobre las proteínas unidas, así como sobre las proteínas adheridas. una pequeña cantidad de líquido extracelular. Inmediatamente después, la porción invaginada de la membrana se desprende de la superficie de la célula, formando una*vesícula pinocitótica*
dentro del citoplasma de la célula.

Aún no está claro qué hace que la membrana celular atraviese las contorsiones necesarias para formar vesículas pinocitóticas. Este proceso requiere energía del interior de la célula, que es suministrada por ATP, una sustancia de alta energía que se analiza más adelante en este capítulo. Este proceso también requiere la presencia de iones de calcio en el líquido extracelular, que probablemente reaccionan con los filamentos de proteínas contráctiles debajo de los hoyos recubiertos para proporcionar la fuerza necesaria para separar las vesículas de la membrana celular.

Fagocitosis. La fagocitosis ocurre de la misma manera que la pinocitosis, excepto que involucra partículas grandes en lugar de moléculas. Solo ciertas células tienen la capacidad de fagocitosis, en particular, los macrófagos tisulares y algunos glóbulos blancos.

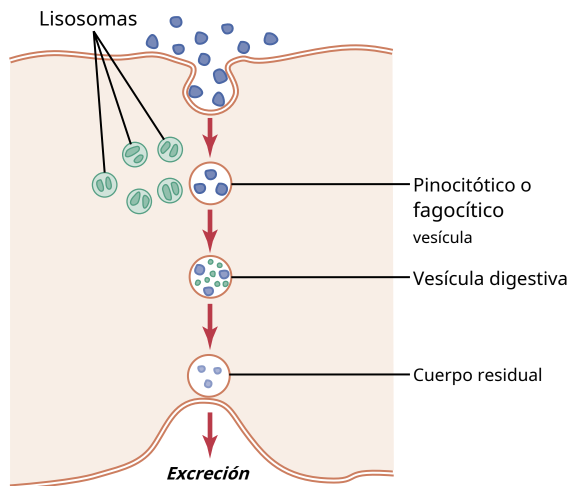


Figura 2-12. Digestión de sustancias en vesículas pinocitóticas o fagocíticas por enzimas derivadas de lisosomas.

La fagocitosis se inicia cuando una partícula, como una bacteria, una célula muerta o restos de tejido, se une a los receptores de la superficie del fagocito. En el caso de las bacterias, cada bacteria normalmente ya está unida a un anticuerpo específico; es el anticuerpo que se adhiere a los receptores de fagocitos, arrastrando consigo a la bacteria. Esta intermediación de anticuerpos se denomina *opsonización,* que se discute en Capítulos 34 y 35. La fagocitosis ocurre en los siguientes pasos:

1. Los receptores de la membrana celular se unen a los ligandos de superficie de la partícula.
2. Los bordes de la membrana alrededor de los puntos de unión evaginan hacia afuera en una fracción de segundo para rodear toda la partícula; luego, progresivamente más y más receptores de membrana se unen a los ligandos de las partículas. Todo esto ocurre repentinamente en forma de cremallera para formar una *vesícula fagocítica.*
3. La actina y otras fibrillas contráctiles del citoplasma rodean la vesícula fagocítica y se contraen alrededor de su borde exterior, empujando la vesícula hacia el interior.
4. Las proteínas contráctiles luego pellizcan el tallo de la vesícula tan completamente que la vesícula se separa de la membrana celular, dejando la vesícula en el interior de la célula de la misma manera que se forman las vesículas pinocitóticas.

LOS LISOSOMAS DIGEN SUSTANCIAS EXTRAÑAS PINOCITÓTICAS Y FAGOCITICAS DENTRO DE LA CÉLULA

Casi inmediatamente después de que aparece una vesícula pinocitótica o fagocítica dentro de una célula, uno o más *lisosomas* adherirse a la vesícula y vaciar su *hidrolasas ácidas* al interior de la vesícula, como se muestra en **Figura 2-12**. Por lo tanto, un *vesícula digestiva* se forma dentro del citoplasma celular en el que las hidrolasas vesiculares comienzan a hidrolizar el proteínas, carbohidratos, lípidos y otras sustancias en la vesícula. Los productos de la digestión son pequeñas moléculas de sustancias como aminoácidos, glucosa y fosfatos que pueden difundirse a través de la membrana de la vesícula hacia el citoplasma. Lo que queda de la vesícula digestiva, llamado *cuerpo residual,* representa sustancias no digeribles. En la mayoría de los casos, el cuerpo residual finalmente se excreta a través de la membrana celular mediante un proceso llamado *exocitosis,* que es esencialmente lo opuesto a la endocitosis. Por tanto, las vesículas pinocitóticas y fagocíticas que contienen lisosomas pueden denominarse *órganos digestivos* de las células.

Lisosomas y regresión de tejidos y autólisis de células dañadas. Los tejidos del cuerpo a menudo retroceden a un tamaño más pequeño. Por ejemplo, esta regresión ocurre en el útero después del embarazo, en los músculos durante largos períodos de inactividad y en las glándulas mamarias al final de la lactancia. Los lisosomas son responsables de gran parte de esta regresión.

Otra función especial de los lisosomas es la eliminación de células dañadas o partes dañadas de células de los tejidos. El daño a la célula, causado por el calor, el frío, los traumatismos, los productos químicos o cualquier otro factor, induce la ruptura de los lisosomas. Las hidrolasas liberadas comienzan inmediatamente a digerir las sustancias orgánicas circundantes. Si el daño es leve, solo se quita una parte de la celda y luego se repara la celda. Si el daño es severo, se digiere toda la célula, un proceso llamado *autólisis.* De esta manera, la celda se elimina por completo y se forma una nueva celda del mismo tipo, normalmente por reproducción mitótica de una celda adyacente para tomar el lugar de la anterior.

Los lisosomas también contienen agentes bactericidas que pueden matar las bacterias fagocitadas antes de que causen daño celular. Estos agentes incluyen los siguientes: (1) *lisozima,* que disuelve la pared celular bacteriana; (2) *lisoferrina,* que une el hierro y otras sustancias antes de que puedan promover el crecimiento bacteriano; y (3) ácido a un pH de aproximadamente 5,0, que activa las hidrolasas e inactiva los sistemas metabólicos bacterianos.

Autofagia y reciclaje de orgánulos celulares.

Los lisosomas juegan un papel clave en el proceso de *autofagia,* que literalmente significa "comerse uno mismo". La autofagia es un proceso de limpieza mediante el cual los orgánulos obsoletos y los grandes agregados de proteínas se degradan y reciclan (**Figura 2-13**). Los orgánulos celulares desgastados se transfieren a los lisosomas mediante estructuras de doble membrana llamadas *autofagosomas,* que se forman en el citosol. La invaginación de la membrana lisosomal y la formación de vesículas proporciona otra vía para que las estructuras citosólicas sean transportadas al lumen de los lisosomas. Una vez dentro de los lisosomas, los orgánulos se digieren y la célula reutiliza los nutrientes. La autofagia contribuye al recambio rutinario de componentes citoplasmáticos; es un mecanismo clave para el desarrollo de tejidos, la supervivencia celular cuando los nutrientes son escasos y el mantenimiento de la homeostasis. En las células del hígado, por ejemplo, la mitocondria promedio normalmente tiene una vida útil de solo unos 10 días antes de ser destruida.

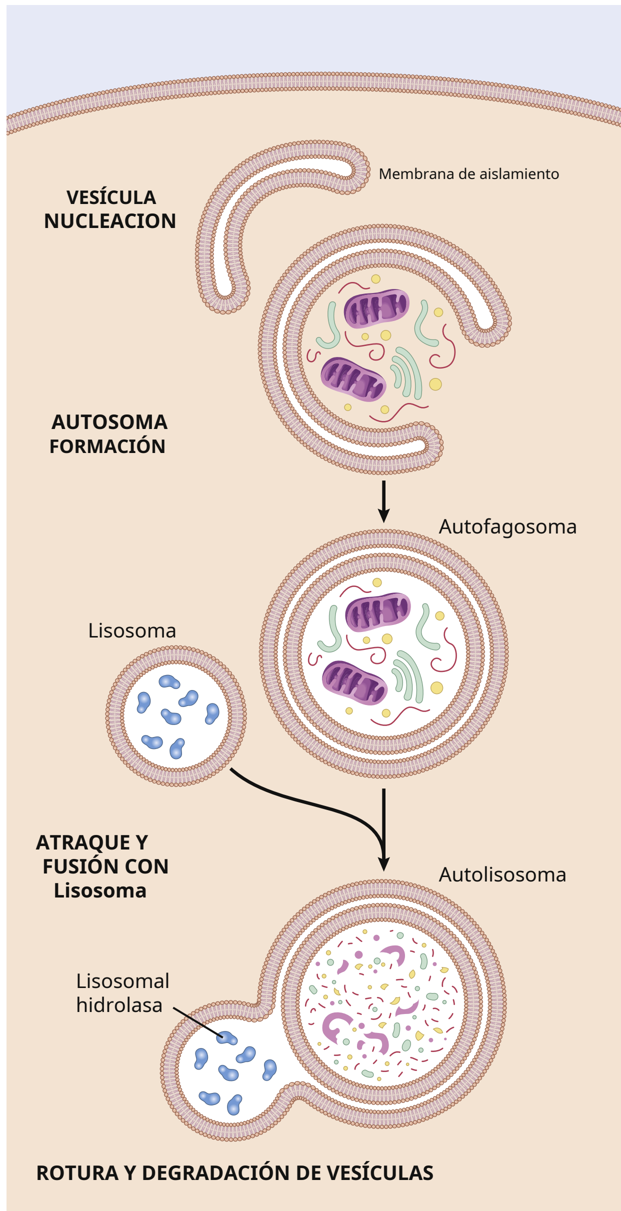


Figura 2-13. Diagrama esquemático de los pasos de la autofagia.

SÍNTESIS DE ESTRUCTURAS CELULARES MEDIANTE RETICULO ENDOPLASMICO Y APARATO GOLGI

Funciones del retículo endoplásmico

Ya se ha hecho hincapié en la extensión del aparato reticular endoplásmico y de Golgi en las células secretoras. Estas estructuras están formadas principalmente por membranas de bicapas lipídicas, similares a la membrana celular, y sus paredes están cargadas con enzimas proteicas que catalizan la síntesis de muchas sustancias requeridas por la célula.

La mayor parte de la síntesis comienza en el retículo endoplásmico. Los productos que se forman allí se pasan al aparato de Golgi, donde se procesan aún más antes de ser liberados en el citoplasma. Primero, sin embargo, observemos los productos específicos que se sintetizan en porciones específicas del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi.

Síntesis de proteínas por el retículo endoplásmico rugoso. El retículo endoplásmico rugoso se caracteriza por un gran número de ribosomas adheridos a las superficies externas de la membrana del retículo endoplásmico. Como se discutió en Capítulo 3, las moléculas de proteína se sintetizan dentro de las estructuras de los ribosomas. Los ribosomas extruyen algunas de las moléculas de proteína sintetizadas directamente en el citosol, pero también extruyen muchas más a través de la pared del retículo endoplásmico hacia el interior de las vesículas y túbulos endoplásmicos hacia el interior de la membrana.*matriz endoplásmica.*

Síntesis de lípidos por el retículo endoplásmico liso. El retículo endoplásmico también sintetiza lípidos, especialmente fosfolípidos y colesterol. Estos lípidos se incorporan rápidamente a la bicapa lipídica del retículo endoplásmico, lo que hace que el retículo endoplásmico crezca más extenso. Este proceso ocurre principalmente en la porción lisa del retículo endoplásmico.

Para evitar que el retículo endoplásmico crezca más allá de las necesidades de la célula, pequeñas vesículas llamadas *Vesículas ER* o *vesículas de transporte* separarse continuamente del retículo liso; la mayoría de estas vesículas luego migran rápidamente al aparato de Golgi.

Otras funciones del retículo endoplásmico.
Otras funciones importantes del retículo endoplásmico, especialmente el retículo liso, incluyen las siguientes:

1. Proporciona las enzimas que controlan la degradación del glucógeno cuando el glucógeno se utiliza como energía.
2. Proporciona una gran cantidad de enzimas que son capaces de desintoxicar sustancias, como medicamentos, que pueden dañar la célula. Logra la desintoxicación mediante procesos como la coagulación, oxidación, hidrólisis y conjugación con ácido glicurónico.

Funciones del aparato de Golgi

Funciones sintéticas del aparato de Golgi. Aunque una función principal del aparato de Golgi es proporcionar un procesamiento adicional de sustancias ya formadas en el retículo endoplásmico, también puede sintetizar ciertos carbohidratos que no se pueden formar en el retículo endoplásmico. Esto es especialmente cierto para la formación de grandes polímeros de sacáridos unidos con pequeñas cantidades de proteína; ejemplos importantes incluyen *ácido hialurónico* y
sulfato de condroitina.

Algunas de las muchas funciones del ácido hialurónico y el sulfato de condroitina en el cuerpo son las siguientes: (1) son los componentes principales de los proteoglicanos secretados en el moco y otras secreciones glandulares; (2) son los componentes principales de la*sustancia del suelo*, o componentes no fibrosos de la matriz extracelular, fuera de las células en los espacios intersticiales, que actúan como rellenos entre las fibras de colágeno y las células; (3) son componentes principales de la matriz orgánica tanto en el cartílago como en el hueso; y (4) son importantes en muchas actividades celulares, incluidas la migración y la proliferación.

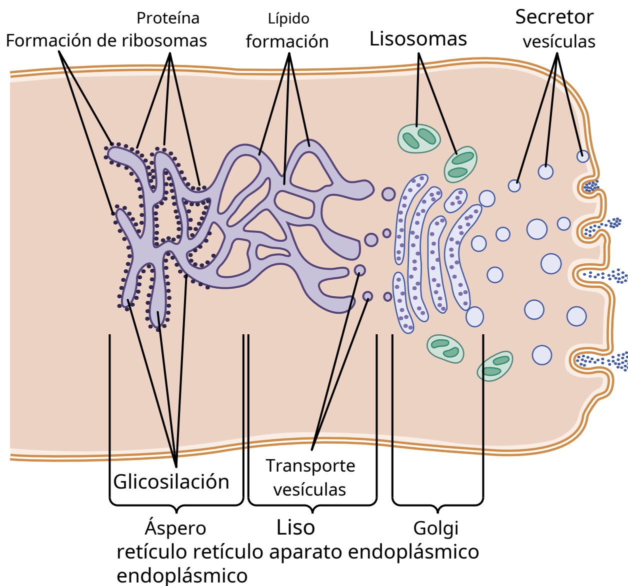


Figura 2-14. Formación de proteínas, lípidos y vesículas celulares por el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi.

Procesamiento de secreciones endoplásmicas por el aparato de Golgi: formación de vesículas. Figura 2-14 resume las principales funciones del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi. A medida que se forman sustancias en el retículo endoplásmico, especialmente proteínas, se transportan a través de los túbulos hacia las porciones del retículo endoplásmico liso que se encuentran más cercanas al aparato de Golgi. En este punto,*vesículas de transporte* compuesto por pequeñas envolturas de retículo endoplásmico liso que se desprenden continuamente y se difunden al *capa más profunda* del aparato de Golgi. Dentro de estas vesículas se sintetizan proteínas y otros productos del retículo endoplásmico.

Las vesículas de transporte se fusionan instantáneamente con el aparato de Golgi y vacían sus sustancias contenidas en los espacios vesiculares del aparato de Golgi. Aquí, se agregan restos de carbohidratos adicionales a las secreciones. Además, una función importante del aparato de Golgi es compactar las secreciones reticulares endoplásmicas en paquetes altamente concentrados. A medida que las secreciones pasan hacia las capas más externas del aparato de Golgi, proceden la compactación y el procesamiento. Finalmente, tanto las vesículas pequeñas como las grandes se desprenden continuamente del aparato de Golgi, llevando consigo las sustancias secretoras compactadas y difundiéndose por toda la célula.

El siguiente ejemplo proporciona una idea de la sincronización de estos procesos. Cuando una célula glandular está bañada en aminoácidos, se pueden detectar moléculas de proteína recién formadas en el retículo endoplásmico granular en 3 a 5 minutos. En 20 minutos, las proteínas recién formadas ya están presentes en el aparato de Golgi y, en 1 a 2 horas, las proteínas se secretan desde la superficie de la célula.

Tipos de vesículas formadas por el aparato de Golgi: vesículas secretoras y lisosomas. En una célula altamente secretora, las vesículas formadas por el aparato de Golgi son principalmente *vesículas secretoras* que contiene proteínas que se secretan a través de la superficie de la membrana celular. Estas vesículas secretoras primero se difunden a la membrana celular y luego se fusionan con ella y vacían sus sustancias al exterior por el mecanismo llamado*exocitosis.* La exocitosis, en la mayoría de los casos, es estimulada por la entrada de iones de calcio en la célula. Los iones de calcio interactúan con la membrana vesicular y causan su fusión con la membrana celular, seguida de exocitosis: apertura de la superficie externa de la membrana y extrusión de su contenido fuera de la célula. Sin embargo, algunas vesículas están destinadas a uso intracelular.

Uso de vesículas intracelulares para reponer membranas celulares. Algunas vesículas intracelulares formadas por el aparato de Golgi se fusionan con la membrana celular o con las membranas de estructuras intracelulares como las mitocondrias e incluso el retículo endoplásmico. Esta fusión aumenta la extensión de estas membranas y repone las membranas a medida que se agotan. Por ejemplo, la membrana celular pierde gran parte de su sustancia cada vez que forma una vesícula fagocítica o pinocitótica, y las membranas vesiculares del aparato de Golgi reponen continuamente la membrana celular.

En resumen, el sistema membranoso del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi son altamente metabólicos y capaces de formar nuevas estructuras intracelulares y sustancias secretoras para ser extruidas de la célula.

LA MITOCONDRIA EXTRACTA ENERGÍA DE NUTRIENTES

Las principales sustancias de las que las células extraen energía son los alimentos que reaccionan químicamente con el oxígeno: carbohidratos, grasas y proteínas. En el cuerpo humano, esencialmente todos los carbohidratos se convierten en*glucosa* por el tracto digestivo y el hígado antes de que lleguen a las otras células del cuerpo. Del mismo modo, las proteínas se convierten en*aminoácidos,* y las grasas se convierten en *ácidos grasos.* Figura 2-15 muestra el oxígeno y los alimentos (glucosa, ácidos grasos y aminoácidos) que ingresan a la célula. Dentro de la célula, reaccionan químicamente con el oxígeno bajo la influencia de enzimas que controlan las reacciones y canalizan la energía liberada en la dirección adecuada. Los detalles de todas estas funciones digestivas y metabólicas se proporcionan en Capítulos 63 al 73.

En resumen, casi todas estas reacciones oxidativas ocurren dentro de las mitocondrias y la energía que se libera se usa para formar el compuesto de alta energía ATP. Luego, se usa ATP, no el alimento original, en toda la célula para energizar casi todas las reacciones metabólicas intracelulares posteriores.

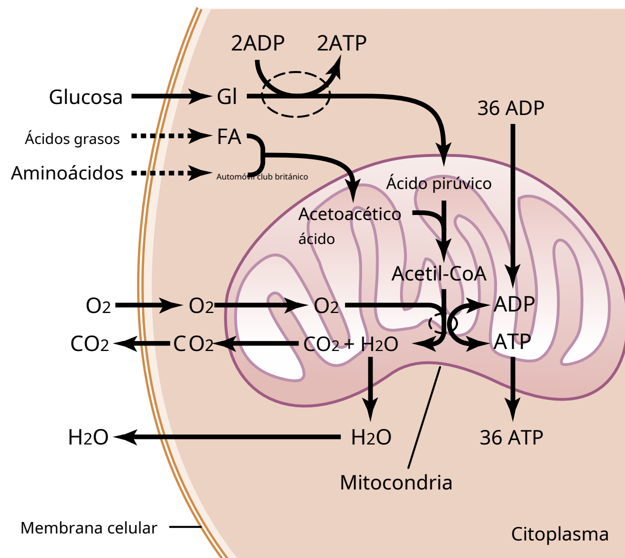
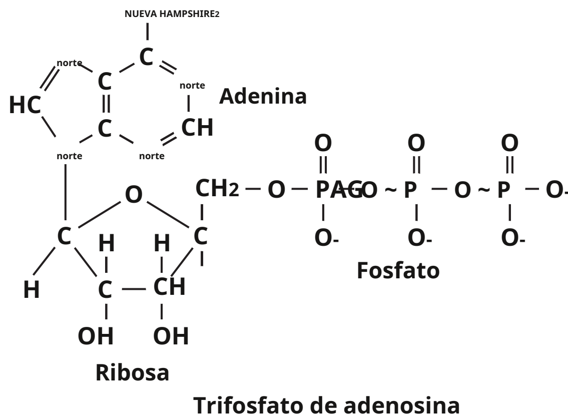


Figura 2-15. Formación de trifosfato de adenosina (ATP) en la célula que muestra que la mayor parte del ATP se forma en las mitocondrias. (ADP, Difosfato de adenosina; CoA, coenzima A.)

Características funcionales de la adenosina Trifosfato



El ATP es un nucleótido compuesto por lo siguiente: (1) la base nitrogenada *adenina;* (2) el azúcar pentosa *ribosa;* y (3) tres *radicales fosfato.* Los dos últimos radicales fosfato están conectados con el resto de la molécula por *enlaces de fosfato de alta energía,* que están representados en la fórmula mostrada por el símbolo ~. *Bajo las condiciones físicas y químicas del cuerpo,* cada uno de estos enlaces de alta energía contiene alrededor de 12.000 calorías de energía por mol de ATP, que es muchas veces mayor que la energía almacenada en el enlace químico medio, dando lugar así al término*enlace de alta energía.* Además, el enlace fosfato de alta energía es muy lábil, por lo que se puede dividir instantáneamente a demanda siempre que se requiera energía para promover otras reacciones intracelulares.

Cuando el ATP libera su energía, se separa un radical de ácido fosfórico y *difosfato de adenosina* (ADP) se forma. Esta energía liberada se utiliza para energizar muchos de las demás funciones de la célula, como la síntesis de sustancias y la contracción muscular.

Para reconstituir el ATP celular a medida que se consume, la energía derivada de los nutrientes celulares hace que el ADP y el ácido fosfórico se recombinen para formar un nuevo ATP, y todo el proceso se repite una y otra vez. Por estas razones, el ATP ha sido llamado el*moneda de energía* de la celda porque se puede gastar y reformar continuamente, teniendo un tiempo de rotación de solo unos minutos.

Procesos químicos en la formación de ATP: papel de las mitocondrias. Al entrar en las células, la glucosa es convertida por enzimas en el *citoplasma* dentro *ácido pirúvico* (un proceso llamado *glucólisis*). Una pequeña cantidad de ADP se convierte en ATP por la energía liberada durante esta conversión, pero esta cantidad representa menos del 5% del metabolismo energético total de la célula.

Aproximadamente el 95% de la formación de ATP de la célula se produce en las mitocondrias. El ácido pirúvico derivado de los carbohidratos, los ácidos grasos de los lípidos y los aminoácidos de las proteínas se convierte finalmente en el compuesto. *acetil-coenzima A* (CoA) en la matriz de las mitocondrias. Esta sustancia, a su vez, se disuelve aún más (con el fin de extraer su energía) por otra serie de enzimas en la matriz de la mitocondria, sometiéndose a disolución en una secuencia de reacciones químicas llamada*ciclo del ácido cítrico,* o *Ciclo de Krebs.* Estas reacciones químicas son tan importantes que se explican en detalle en Capítulo 68.

En este ciclo del ácido cítrico, la acetil-CoA se divide en sus partes componentes, *átomos de hidrógeno* y *dióxido de carbono.* El dióxido de carbono se difunde fuera de las mitocondrias y finalmente fuera de la célula; finalmente, se excreta del cuerpo a través de los pulmones.

Los átomos de hidrógeno, por el contrario, son muy reactivos; se combinan con el oxígeno que también se ha difundido en las mitocondrias. Esta combinación libera una enorme cantidad de energía, que es utilizada por las mitocondrias para convertir grandes cantidades de ADP en ATP. Los procesos de estas reacciones son complejos y requieren la participación de muchas enzimas proteicas que son parte integral de la mitocondria. *estantes membranosos* que sobresalen en la matriz mitocondrial. El evento inicial es la eliminación de un electrón del átomo de hidrógeno, convirtiéndolo así en un ion de hidrógeno. El evento terminal es la combinación de iones de hidrógeno con oxígeno para formar agua y la liberación de grandes cantidades de energía a proteínas globulares que sobresalen como protuberancias de las membranas de los estantes mitocondriales; estas proteínas se llaman*ATP sintetasa*. Finalmente, la enzima ATP sintetasa utiliza la energía de los iones de hidrógeno para convertir ADP en ATP. El ATP recién formado se transporta fuera de las mitocondrias a todas las partes del citoplasma y nucleoplasma celular, donde energiza múltiples funciones celulares.

Este proceso general de formación de ATP se denomina *mecanismo quimiosmótico* de la formación de ATP. Se presentan los detalles químicos y físicos de este mecanismo.

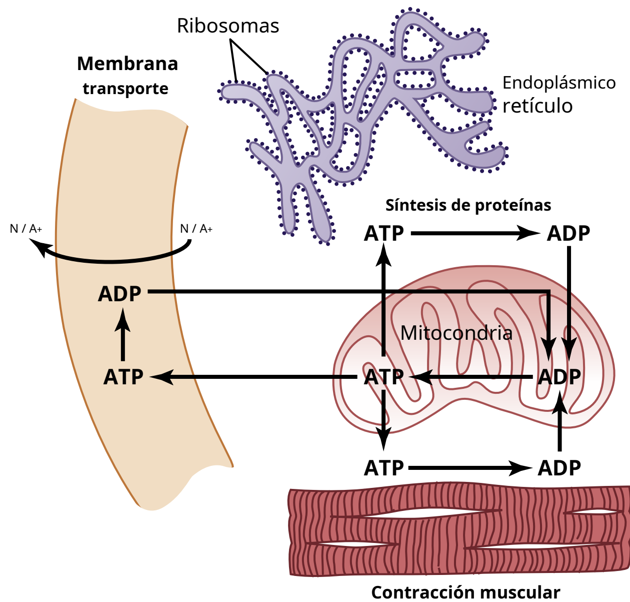


Figura 2-16. Uso de trifosfato de adenosina (ATP; formado en la mitocondria) para proporcionar energía para tres funciones celulares principales: transporte de membrana, síntesis de proteínas y contracción muscular. (ADP Difosfato de adenosina.)

en Capítulo 68, y muchas de las funciones metabólicas detalladas del ATP en el cuerpo se analizan en Capítulos 68 al 72.

Usos de ATP para la función celular. La energía del ATP se utiliza para promover tres categorías principales de funciones celulares: (1) *transporte* de sustancias a través de múltiples membranas celulares; (2)*síntesis de compuestos químicos* en toda la celda; y (3)*Trabajo mecánico.* Estos usos de ATP se ilustran con los ejemplos en **Figura 2-16**: (1) suministrar energía para el transporte de sodio a través de la membrana celular; (2) promover la síntesis de proteínas por los ribosomas; y (3) para suministrar la energía necesaria durante la contracción muscular.

Además del transporte de sodio por membrana, la energía del ATP es necesaria para el transporte de membranas de iones de potasio, calcio, magnesio, fosfato, cloruro, urato e hidrógeno y muchos otros iones, así como diversas sustancias orgánicas. El transporte de membranas es tan importante para la función celular que algunas células, por ejemplo, las células de los túbulos renales, utilizan hasta el 80% del ATP que forman solo para este propósito.

Además de sintetizar proteínas, las células producen fosfolípidos, colesterol, purinas, pirimidinas y muchas otras sustancias. La síntesis de casi cualquier compuesto químico requiere energía. Por ejemplo, una sola molécula de proteína podría estar compuesta por varios miles de aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces peptídicos. La formación de cada uno de estos enlaces requiere energía derivada de la ruptura de cuatro enlaces de alta energía; por lo tanto, muchos miles de moléculas de ATP deben liberar su energía a medida que se forma cada molécula de proteína. De hecho, algunas células utilizan hasta el 75% de todo el ATP formado en la célula.

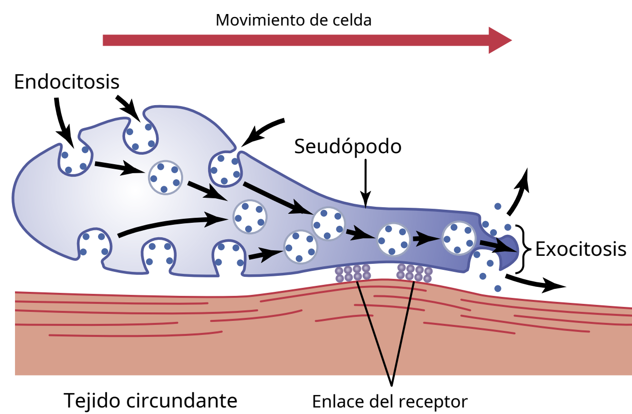


Figura 2-17. Movimiento ameboide por una celda.

simplemente para sintetizar nuevos compuestos químicos, especialmente moléculas de proteínas; esto es particularmente cierto durante la fase de crecimiento de las células.

Otro uso del ATP es suministrar energía para que las células especiales realicen trabajos mecánicos. Discutimos enCapítulo 6 que cada contracción de una fibra muscular requiere el gasto de grandes cantidades de energía ATP. Otras células realizan trabajo mecánico de otras formas, especialmente*ciliar* y *movimiento ameboide,* descrito más adelante en este capítulo. La fuente de energía para todos estos tipos de trabajos mecánicos es el ATP.

En resumen, el ATP está disponible para liberar su energía rápidamente donde sea que se necesite en la célula. Para reemplazar el ATP utilizado por la célula, las reacciones químicas mucho más lentas descomponen los carbohidratos, las grasas y las proteínas y utilizan la energía derivada de estos procesos para formar nuevo ATP. Más del 95% de este ATP se forma en las mitocondrias, por lo que las mitocondrias se denominan*potencias* de la celda.

LOCOMOCIÓN DE CÉLULAS

El tipo de movimiento más obvio en el cuerpo es el que ocurre en las células del músculo esquelético, cardíaco y liso, que constituyen casi el 50% de la masa corporal total. Las funciones especializadas de estas células se analizan en Capítulos 6 al 9. Otros dos tipos de movimiento:*locomoción ameboide* y *movimiento ciliar*—Ocurre en otras células.

MOVIMIENTO AMEBOID

El movimiento ameboide es un movimiento similar al de un rastreo de una célula completa en relación con su entorno, como el movimiento de los glóbulos blancos a través de los tejidos. Este tipo de movimiento recibe su nombre del hecho de que las amebas se mueven de esta manera, y las amebas han proporcionado una excelente herramienta para estudiar el fenómeno.

Típicamente, la locomoción ameboide comienza con la protuberancia de un *seudópodo* desde un extremo de la celda. El pseudópodo se proyecta lejos del cuerpo celular y se fija parcialmente en una nueva área de tejido; luego, el resto de la célula se tira hacia el pseudópodo.**Figura 2-17**

demuestra este proceso, mostrando una celda alargada, cuyo extremo derecho es un pseudópodo que sobresale. La membrana de este extremo de la celda se mueve continuamente hacia adelante, y la membrana en el extremo izquierdo de la celda sigue continuamente a medida que la celda se mueve.

Mecanismo de locomoción ameboide. Figura 2-17 muestra el principio general del movimiento ameboide. Básicamente, esto es el resultado de la formación continua de nueva membrana celular en el borde de ataque del pseudópodo y la absorción continua de la membrana en la parte posterior y posterior de la célula. Otros dos efectos también son esenciales para el avance de la célula. El primero es la unión del pseudópodo a los tejidos circundantes de modo que quede fijo en su posición principal mientras el resto del cuerpo celular se empuja hacia adelante hacia el punto de unión. Este apego es causado por *proteínas receptoras* que recubren el interior de las vesículas exocitóticas. Cuando las vesículas pasan a formar parte de la membrana pseudópodo, se abren de modo que su interior evertir hacia el exterior, y los receptores ahora sobresalen hacia el exterior y se unen a ligandos en los tejidos circundantes.

En el extremo opuesto de la célula, los receptores se separan de sus ligandos y forman nuevas vesículas endocitóticas. Luego, dentro de la célula, estas vesículas fluyen hacia el extremo pseudópodo de la célula, donde se utilizan para formar una nueva membrana para el pseudópodo.

El segundo efecto esencial de la locomoción es proporcionar la energía necesaria para tirar del cuerpo celular en la dirección del pseudópodo. Una cantidad de proteína de moderada a grande*actina* está en el citoplasma de todas las células. Gran parte de la actina se encuentra en forma de moléculas individuales que no proporcionan ninguna fuerza motriz; sin embargo, estas moléculas se polimerizan para formar una red filamentosa, y la red se contrae cuando se une con una proteína de unión a actina, como*miosina.*
Todo el proceso está energizado por el compuesto de alta energía ATP. Esto es lo que ocurre en el pseudópodo de una célula en movimiento, donde tal red de filamentos de actina se forma de nuevo dentro del pseudópodo que se agranda. La contracción también ocurre en el ectoplasma del cuerpo celular, donde una red de actina preexistente ya está presente debajo de la membrana celular.

Tipos de células que exhiben locomoción ameboide. Las células más comunes que exhiben locomoción ameboide en el cuerpo humano son las *células blancas de la sangre* cuando salen de la sangre a los tejidos para formar *macrófagos tisulares.* Otros tipos de células también pueden moverse por locomoción ameboide en determinadas circunstancias. Por ejemplo, los fibroblastos se mueven hacia un área dañada para ayudar a reparar el daño, e incluso las células germinales de la piel, aunque normalmente son células completamente sésiles, se mueven hacia un área de corte para reparar la abertura. La locomoción celular también es especialmente importante en el desarrollo del embrión y el feto después de la fertilización de un óvulo. Por ejemplo, las células embrionarias a menudo deben migrar largas distancias desde sus sitios de origen a nuevas áreas durante el desarrollo de estructuras especiales.

Algunos tipos de células cancerosas, como los sarcomas, que surgen de las células del tejido conectivo, son especialmente competentes en el movimiento ameboide. Esto explica en parte su propagación relativamente rápida de una parte del cuerpo a otra, conocida como*metástasis.*

Control de la locomoción ameboide: quimiotaxis. Un iniciador importante de la locomoción ameboide es el proceso llamado *quimiotaxis,* que resulta de la aparición de determinadas sustancias químicas en los tejidos. Cualquier sustancia química que provoque la quimiotaxis se denomina*Sustancia quimiotáctica.* La mayoría de las células que exhiben locomoción ameboide se mueven hacia la fuente de una sustancia quimiotáctica, es decir, desde un área de menor concentración hacia un área de mayor concentración. Se llama *quimiotaxis positiva.* Algunas células se alejan de la fuente, lo que se denomina *quimiotaxis negativa.*

¿Cómo controla la quimiotaxis la dirección de la locomoción ameboide? Aunque la respuesta no es segura, se sabe que el lado de la célula más expuesto a la sustancia quimiotáctica desarrolla cambios en la membrana que provocan una protrusión pseudopodial.

CILIOS Y MOVIMIENTOS CILIARES

Hay dos tipos de cilios, *móvil* y *inmóvil*, o *primario*, cilios. Los cilios móviles pueden sufrir un movimiento similar a un látigo en la superficie de las células. Este movimiento ocurre principalmente en dos lugares del cuerpo humano, en las superficies de las vías respiratorias y en las superficies internas de las trompas uterinas (trompas de Falopio) del tracto reproductivo. En la cavidad nasal y las vías respiratorias inferiores, el movimiento similar a un látigo de los cilios móviles hace que una capa de moco se mueva a una velocidad de aproximadamente 1 cm / min hacia la faringe, limpiando continuamente estos conductos de moco y partículas que han quedado atrapadas. en el moco. En las trompas uterinas, los cilios provocan un movimiento lento de líquido desde el ostium de la trompa uterina hacia la cavidad del útero; Este movimiento de líquido transporta el óvulo desde el ovario hasta el útero.

Como se muestra en **Figura 2-18**, un cilio tiene la apariencia de un cabello lacio o curvo puntiagudo que sobresale de 2 a 4 micrómetros de la superficie de la célula. A menudo, muchos cilios móviles se proyectan desde una sola célula, por ejemplo, hasta 200 cilios en la superficie de cada célula epitelial dentro de las vías respiratorias. El cilio está cubierto por un afloramiento de la membrana celular y está sostenido por 11 microtúbulos: nueve túbulos dobles ubicados alrededor de la periferia del cilio y dos túbulos simples en el centro, como se muestra en la sección transversal que se muestra en**Figura 2-18**. Cada cilio es una consecuencia de una estructura que se encuentra inmediatamente debajo de la membrana celular, llamada*cuerpo basal* del cilio.

los *flagelo de un espermatozoide* es similar a un cilio móvil; de hecho, tiene prácticamente el mismo tipo de estructura y el mismo tipo de mecanismo contráctil. El flagelo, sin embargo, es mucho más largo y se mueve en ondas quasisinusoidales en lugar de movimientos en forma de látigo.

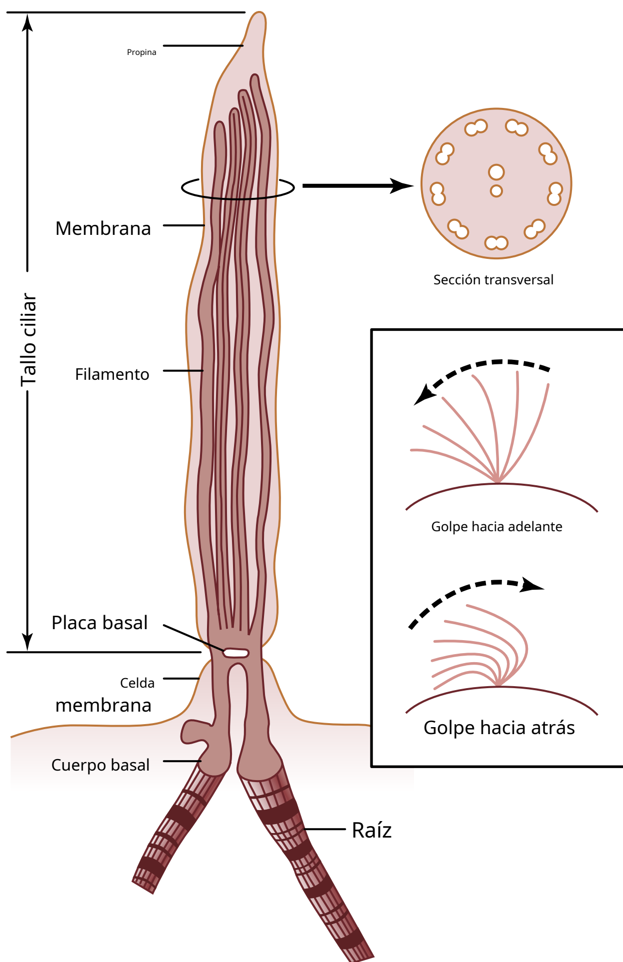


Figura 2-18. Estructura y función del cilio. *(Modificado de Satir P: Cilia. Sci Am 204: 108, 1961.)*

En el recuadro de **Figura 2-18**, movimiento del móvil se muestra cilio. El cilio se mueve hacia adelante con un golpe repentino y rápido como un látigo de 10 a 20 veces por segundo, doblando bruscamente donde se proyecta desde la superficie de la célula. Luego se mueve hacia atrás lentamente a su posición inicial. El movimiento rápido, de empuje hacia adelante, como un látigo, empuja el líquido adyacente a la célula en la dirección en que se mueve el cilio; el movimiento de arrastre lento en la dirección hacia atrás casi no tiene efecto sobre el movimiento fluido. Como resultado, el fluido se impulsa continuamente en la dirección de la carrera de avance rápido. Debido a que la mayoría de las células ciliadas móviles tienen un gran número de cilios en su superficie, y debido a que todos los cilios están orientados en la misma dirección, este es un medio eficaz para mover fluidos de una parte de la superficie a otra.

Mecanismo de movimiento ciliar. Aunque no se conocen todos los aspectos del movimiento ciliar, somos conscientes de los siguientes elementos. Primero, los nueve túbulos dobles y los dos túbulos simples están todos unidos entre sí por un complejo de entrecruzamiento de proteínas; este complejo total de túbulos y enlaces cruzados se llama el*axoneme.* En segundo lugar, incluso después de la eliminación de la membrana y la destrucción de otros elementos del cilio además del axonema, el cilio aún puede batir en condiciones adecuadas. En tercer lugar, se necesitan dos condiciones para que el axonema continúe latiendo después de la eliminación de las otras estructuras del cilio: (1) la disponibilidad de ATP; y (2) condiciones iónicas apropiadas, especialmente concentraciones apropiadas de magnesio y calcio. Cuarto, durante el movimiento hacia adelante del cilio, los túbulos dobles en el borde frontal del cilio se deslizan hacia afuera hacia la punta del cilio, mientras que los del borde posterior permanecen en su lugar. Quinto, múltiples brazos de proteínas compuestos por la proteína*dineína* que tiene actividad enzimática de adenosina trifosfatasa (ATPasa), se proyectan desde cada túbulo doble hacia un túbulo doble adyacente.

Dada esta información básica, se ha determinado que la liberación de energía del ATP en contacto con los brazos de dineína de la ATPasa hace que las cabezas de estos brazos se “arrastren” rápidamente a lo largo de la superficie del túbulo doble adyacente. Si los túbulos frontales se arrastran hacia afuera mientras los túbulos posteriores permanecen estacionarios, se produce una flexión.

No se comprende bien la forma en que se controla la contracción de los cilios. Los cilios de algunas células genéticamente anormales no tienen los dos túbulos centrales individuales, y estos cilios no laten. Por lo tanto, se presume que alguna señal, tal vez una señal electroquímica, se transmite a lo largo de estos dos túbulos centrales para activar los brazos de dineína.

Los cilios primarios inmóviles sirven como "antenas" sensoriales celulares. *Cilios primarios* son inmóviles y generalmente ocurren solo como un solo cilio en cada célula. Aunque las funciones fisiológicas de los cilios primarios no se comprenden completamente, la evidencia actual indica que funcionan como "antenas sensoriales" celulares, que coordinan las vías de señalización celular involucradas en la sensación química y mecánica, la transducción de señales y el crecimiento celular. En los riñones, por ejemplo, los cilios primarios se encuentran en la mayoría de las células epiteliales de los túbulos, que se proyectan hacia la luz del túbulo y actúan como un sensor de flujo. En respuesta al flujo de líquido sobre las células epiteliales tubulares, los cilios primarios se doblan y provocan cambios inducidos por el flujo en la señalización del calcio intracelular. Estas señales, a su vez, inician múltiples efectos en las células. Se cree que los defectos en la señalización de los cilios primarios en las células epiteliales tubulares renales contribuyen a varios trastornos,*poliquistico enfermedad en los riñones*.

Bibliografía

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Biología molecular de la célula, 6ª ed. Nueva York: Garland Science, 2014.

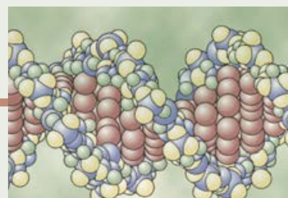
Brandizzi F, Barlowe C: Organización de la interfaz ER-Golgi para el control del tráfico de membranas. Nat Rev Mol Cell Biol 14: 382, 2013. Dikic I,

Elazar Z. Mecanismo e implicaciones médicas de la autofagia de mamíferos. Nat Rev Mol Cell Biol 19: 349, 2018.

Eisner V, Picard M, Hajnóczky G. Dinámica mitocondrial en respuestas adaptativas y desadaptativas al estrés celular. Nat Cell Biol 20: 755, 2018.

Galluzzi L, Yamazaki T, Kroemer G. Vincular las respuestas de estrés celular a la homeostasis sistémica. Nat Rev Mol Cell Biol 19: 731, 2018.

Guerriero CJ, Brodsky JL: El delicado equilibrio entre el plegamiento de proteínas secretadas y la degradación asociada al retículo endoplásmico en fisiología humana. Physiol Rev 92: 537, 2012.
Harayama T, Riezman H. Comprender la diversidad de la composición de lípidos de la membrana. Nat Rev Mol Cell Biol 19: 281, 2018.
Insall R: La interacción entre pseudópodos y señalización extracelular durante la quimiotaxis y la migración dirigida. Curr Opin Cell Biol 25: 526, 2013.
Kaksonen M, Roux A. Mecanismos de endocitosis mediada por clatrina. Nat Rev Mol Cell Biol 19: 313, 2018.
Lawrence RE, Zoncu R. El lisosoma como centro celular de señalización, metabolismo y control de calidad. Nat Cell Biol 21: 133, 2019.
Nakamura N, Wei JH, Seemann J: Organización modular del aparato de Golgi de mamíferos. Curr Opin Cell Biol 24: 467, 2012.
Palikaras K, Lionaki E, Tavernarakis N. Mecanismos de la mitofagia en la homeostasis celular, fisiología y patología. Nat Cell Biol 20: 1013, 2018.
Sezgin E, Levental I, Mayor S, Eggeling C. El misterio de la organización de las membranas: composición, regulación y funciones de las balsas lipídicas. Nat Rev Mol Cell Biol 18: 361, 2017.
Spinelli JB, Haigis MC. Las contribuciones multifacéticas de las mitocondrias al metabolismo celular. Nat Cell Biol. 20: 745, 2018.
Walker CL, Pomatto LCD, Tripathi DN, Davies KJA. Regulación redox de la homeostasis y proteostasis en peroxisomas. Physiol Rev 98:89, 2018.
Zhou K, Gaullier G, Luger K. La estructura y la dinámica de los nucleosomas están llegando a la mayoría de edad. Nat Struct Mol Biol 26: 3, 2019.



CAPÍTULO 3

UN ITI

Control genético de la síntesis de proteínas, celular
Función y reproducción celular

Los genes, que se encuentran en los núcleos de todas las células del cuerpo, controlan la herencia de padres a hijos, así como el funcionamiento diario de todas las células del cuerpo. Los genes controlan la función celular determinando qué estructuras, enzimas y sustancias químicas se sintetizan dentro de la célula.

Figura 3-1 muestra el esquema general de control genético. Cada gen, que se compone de*ácido desoxirribonucleico* (ADN), controla la formación de otro ácido nucleico, *ácido ribonucleico* (ARN); este ARN luego se propaga por toda la célula para controlar la formación de una proteína específica. Todo el proceso, desde*transcripción* del código genético en el núcleo para *traducción* del código de ARN y la formación de proteínas en el citoplasma celular, a menudo se denomina *la expresion genica.*

Debido a que el cuerpo humano tiene aproximadamente 20.000 a 25.000 genes diferentes que codifican proteínas en cada célula, es posible formar una gran cantidad de proteínas celulares diferentes. De hecho, las moléculas de ARN transcritas a partir del mismo segmento de ADN, el mismo gen, pueden ser procesadas por la célula de más de una forma, dando lugar a versiones alternativas de la proteína. Se estima que el número total de proteínas diferentes producidas por los distintos tipos de células en los seres humanos es de al menos 100.000.

Algunas de las proteínas celulares son *proteínas estructurales,* que, en asociación con varios lípidos y carbohidratos, forman estructuras de los diversos orgánulos intracelulares discutidos en Capitulo 2. Sin embargo, la mayoría de las proteínas son*enzimas* que catalizan diferentes reacciones químicas en las células. Por ejemplo, las enzimas promueven todas las reacciones oxidativas que suministran energía a la célula, junto con la síntesis de todos los químicos celulares, como lípidos, glucógeno y trifosfato de adenosina (ATP).

LOS GENES DEL NÚCLEO CELULAR CONTROLAN LA SÍNTESIS DE PROTEÍNA

En el núcleo de la célula, un gran número de genes se unen de punta a punta en moléculas helicoidales de ADN de doble hebra extremadamente largas que tienen pesos moleculares medidos en miles de millones. Un segmento muy corto de dicha molécula se muestra en**Figura 3-2**. Esta molécula está compuesta por varios compuestos químicos simples unidos en un patrón regular, cuyos detalles se explican en los siguientes párrafos.

Bloques de construcción de ADN

Figura 3-3 muestra los compuestos químicos básicos involucrados en la formación de ADN. Estos compuestos incluyen los siguientes: (1)*ácido fosfórico;* (2) un azúcar llamado *desoxirribosa;* y (3) cuatro nitrógeno *bases* (dos purinas, *adenina* y *guanina* y dos pirimidinas, *timina* y *citosina*). El ácido fosfórico y la desoxirribosa forman las dos hebras helicoidales que son la columna vertebral de la molécula de ADN, y las bases nitrogenadas se encuentran entre las dos hebras y las conectan, como se ilustra en**Figura 3-2**.

Nucleótidos

La primera etapa de la formación del ADN es combinar una molécula de ácido fosfórico, una molécula de desoxirribosa y una de las cuatro bases para formar un nucleótido ácido. Se forman así cuatro nucleótidos separados, uno para cada una de las cuatro bases:*desoxiadenílico, desoxitimidílico, desoxiguanílico,* y *ácidos desoxicitidílicos*. **Figura 3-4** muestra el químico

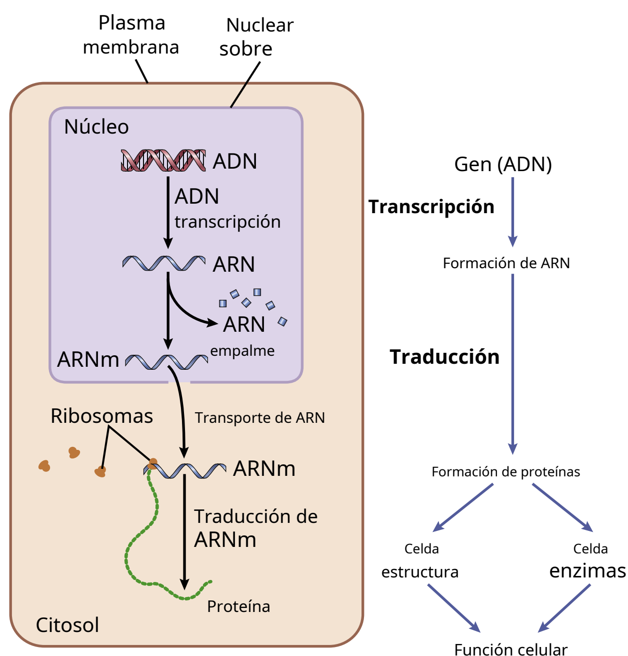


Figura 3-1 El esquema general por el cual los genes controlan la función celular. *ARNm,* ARN mensajero.

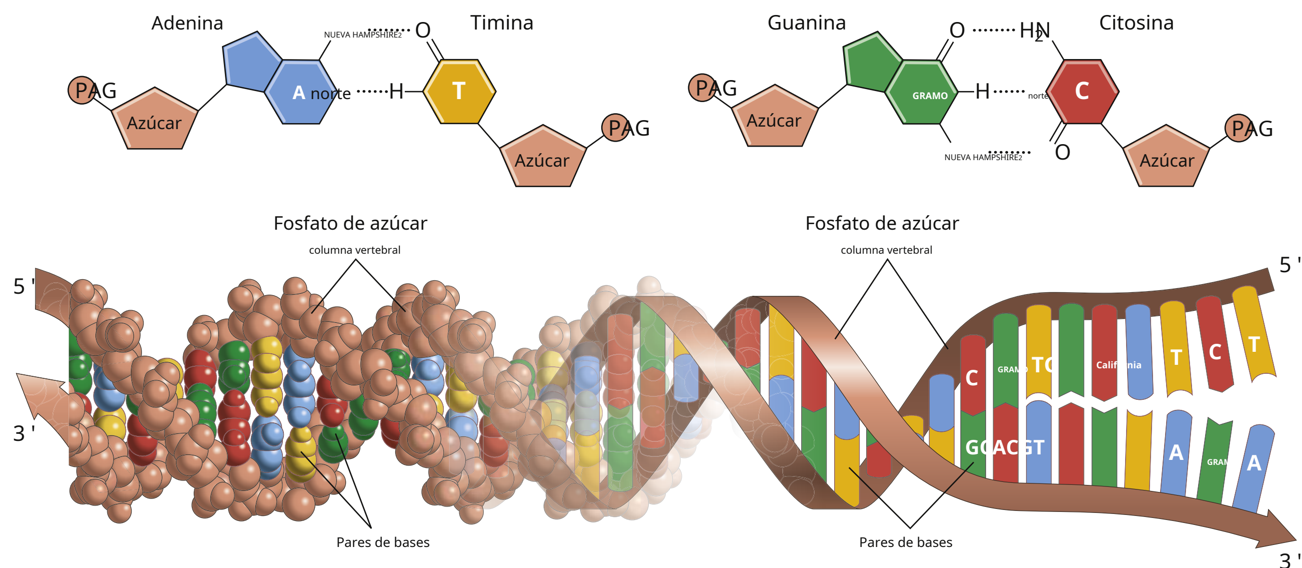


Figura 3-2 La estructura helicoidal de doble hebra del gen. Las hebras exteriores están compuestas por ácido fosfórico y el azúcar desoxirribosa. Las moléculas internas que conectan las dos hebras de la hélice son las bases de purina y pirimidina, que determinan el "código" del gen.

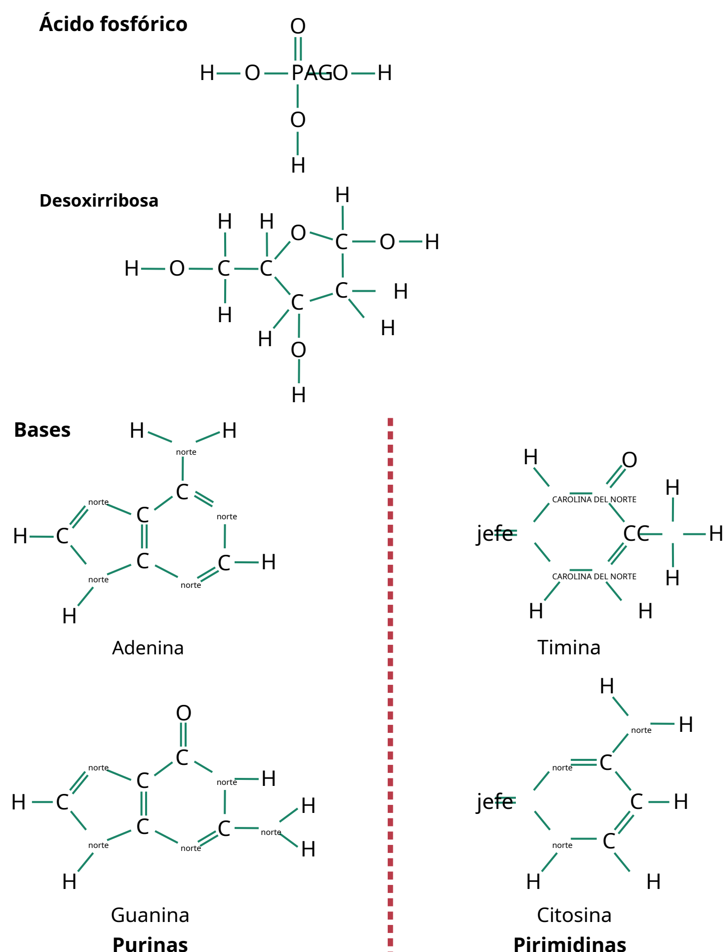


Figura 3-3 Los bloques de construcción básicos del ADN.

estructura del ácido desoxiadenílico, y **Figura 3-5** muestra símbolos simples para los cuatro nucleótidos que forman el ADN.

Los nucleótidos se organizan para formar dos hebras de ADN unidas libremente entre sí

Figura 3-2 muestra la forma en que se unen múltiples nucleótidos para formar dos cadenas de ADN. Las dos hebras, a su vez, están débilmente unidas entre sí mediante enlaces cruzados débiles, como se ilustra en**Figura 3-6** por las líneas discontinuas centrales. Tenga en cuenta que la columna vertebral de cada hebra de ADN se compone de moléculas alternas de ácido fosfórico y desoxirribosa. A su vez, las bases de purina y pirimidina se unen a los lados de las moléculas de desoxirribosa. Entonces, por medio de sueltos*enlaces de hidrógeno* (estropeado

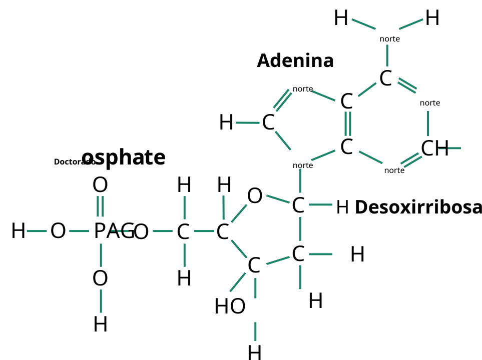


Figura 3-4. Ácido desoxiadenílico, uno de los nucleótidos que producen hasta el ADN.

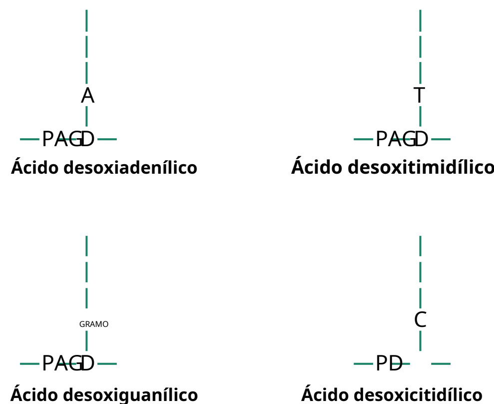


Figura 3-5. Símbolos de los cuatro nucleótidos que se combinan para formar ADN. Cada nucleótido contiene ácido fosfórico (P), desoxirribosa (D) y una de las cuatro bases de nucleótidos: adenina (A); timina (T); gua-nueve (G); o citosina (C).

líneas) entre las bases de purina y pirimidina, las dos cadenas de ADN respectivas se mantienen juntas. Sin embargo, tenga en cuenta las siguientes advertencias:

1. Cada base de purina *adenina* de una hebra siempre se une con una base de pirimidina *timina* de la otra hebra.
2. Cada base de purina *guanina* siempre se une con una base de pirimidina *citosina.*

Así, en **figura 3**-6, la secuencia de complementarios pares de bases es CG, CG, GC, TA, CG, TA, GC, AT y AT. Debido a la holgura de los enlaces de hidrógeno, las dos hebras pueden separarse con facilidad, y lo hacen muchas veces durante el curso de su función en la célula.

Para poner el ADN de **figura 3**-6 en su perspectiva física adecuada, uno podría simplemente tomar los dos extremos y girarlos en una hélice. Diez pares de nucleótidos están presentes en cada vuelta completa de la hélice en la molécula de ADN.

CODIGO GENETICO

La importancia del ADN radica en su capacidad para controlar la formación de proteínas en la célula, lo que logra mediante un *codigo genetico.* Es decir, cuando las dos hebras de una molécula de ADN se separan, las bases de purina y pirimidina que se proyectan al lado de cada hebra de ADN quedan expuestas, como lo muestra la hebra superior en **figura 3**-7**.** Son estas bases proyectadas las que forman el código genético.

El código genético consta de "tripletes" sucesivos de bases, es decir, cada tres bases sucesivas es un *palabra de código.* Los sucesivos tripletes eventualmente controlan la secuencia de aminoácidos en una molécula de proteína que se va a sintetizar en la célula. Nota en**figura 3**-6 que la hebra superior de ADN, que se lee de izquierda a derecha, tiene el código genético GGC, AGA, CTT, con los tripletes separados entre sí por las flechas. A medida que seguimos este código genético a través de**figura 3**-7 y **figura 3**-8, vemos que estos tres respectivos tripletes son responsables de la colocación sucesiva de los tres aminoácidos, *prolina, serina,* y *ácido glutamico,* en una molécula de proteína recién formada.

TRANSCRIPCIÓN: TRANSFERENCIA DEL CÓDIGO DE ADN DEL NÚCLEO CELULAR AL CÓDIGO DE ARN DEL CITOPLASMA

Dado que el ADN está ubicado en el núcleo celular, aunque la mayoría de las funciones celulares se llevan a cabo en el citoplasma, debe haber algún medio para que los genes del ADN del núcleo controlen las reacciones químicas del citoplasma. Este control

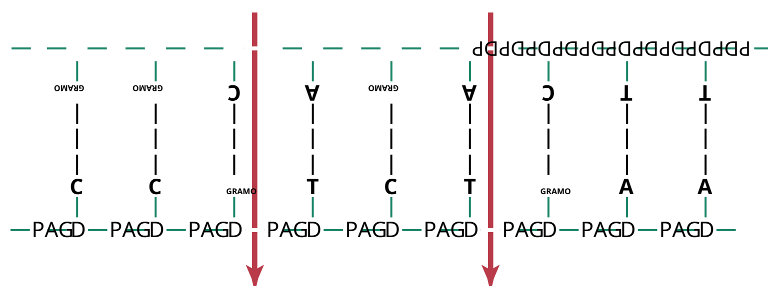


Figura 3-6. Disposición de nucleótidos de desoxirribosa en una doble hebra de ADN.

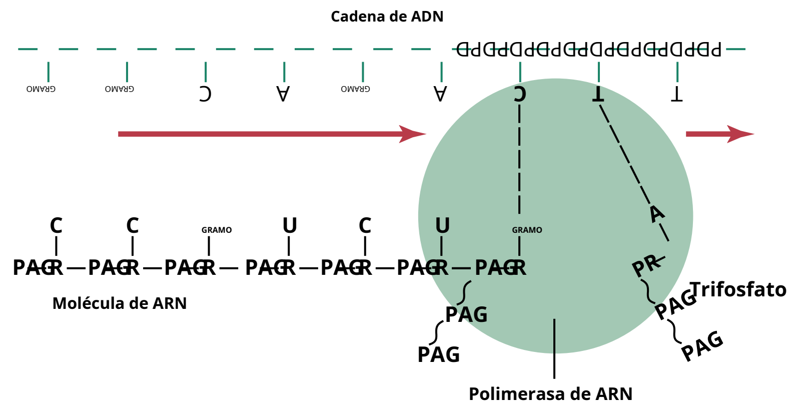


Figura 3-7. Combinación de nucleótidos de ribosa con una hebra de ADN para formar una molécula de ARN que lleva el código genético del gen al citoplasma. los *Polimerasa de ARN* La enzima se mueve a lo largo de la cadena de ADN y forma la molécula de ARN.

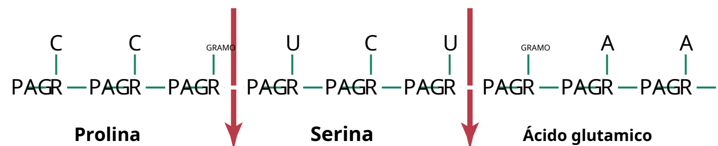


Figura 3-8. Porción de una molécula de ARN que muestra tres codones de ARN (CCG, UCU y GAA) que controlan la unión de los tres aminoácidos, prolina, serina y ácido glutámico, respectivamente, a la cadena de ARN en crecimiento.

se consigue mediante la intermediación de otro tipo de ácido nucleico, el ARN, cuya formación está controlada por el ADN del núcleo. Por lo tanto, como se muestra en**Figura 3-7**, el código se transfiere al ARN en un proceso llamado *transcripción.* El ARN, a su vez, se difunde desde el núcleo a través de los poros nucleares hacia el compartimento citoplásmico, donde controla la síntesis de proteínas.

EL ARN SE SINTETIZA EN EL NÚCLEO A PARTIR DE UNA PLANTILLA DE ADN

Durante la síntesis de ARN, las dos cadenas de ADN se separan temporalmente; una de estas hebras se utiliza como molde para la síntesis de una molécula de ARN. Los tripletes de código en el ADN dan como resultado la formación de*complementario* tripletes de código (llamados *codones*) en el ARN. Estos codones, a su vez, controlarán la secuencia de aminoácidos en una proteína que se sintetizará en el citoplasma celular.

Bloques de construcción de ARN. Los componentes básicos del ARN son casi los mismos que los del ADN, excepto por dos diferencias. Primero, el azúcar desoxirribosa no se usa en la formación de ARN. En su lugar hay otro azúcar de composición ligeramente diferente,*ribosa* que contiene un ion hidroxilo extra adjunto a la estructura del anillo de ribosa. En segundo lugar, la timina se reemplaza por otra pirimidina,*uracilo.*

Formación de nucleótidos de ARN. Los bloques de construcción básicos de la forma de ARN*Nucleótidos de ARN,* exactamente como se describió anteriormente para la síntesis de ADN. Aquí nuevamente, se usan cuatro nucleótidos separados para formar ARN. Estos nucleótidos contienen las bases*adenina, guanina, citosina,* y *uracilo.* Tenga en cuenta que estas bases son las mismas que en el ADN, excepto que el uracilo en el ARN reemplaza a la timina en el ADN.

"Activación" de nucleótidos de ARN. El siguiente paso en la síntesis de ARN es la "activación" de los nucleótidos de ARN por una enzima, *Polimerasa de ARN.* Esta activación se produce al agregar dos radicales fosfato adicionales a cada nucleótido para formar trifosfatos (mostrados en**Figura 3-7** por los dos nucleótidos de ARN del extremo derecho durante la formación de la cadena de ARN). Estos dos últimos fosfatos se combinan con el nucleótido por *enlaces de fosfato de alta energía* derivado de ATP en la célula.

El resultado de este proceso de activación es que se ponen a disposición grandes cantidades de energía ATP para cada uno de los nucleótidos. Esta energía se utiliza para promover reacciones químicas que agregan cada nuevo nucleótido de ARN al final de la cadena de ARN en desarrollo.

CONJUNTO DE CADENA DE ARN A PARTIR DE NUCLEÓTIDOS ACTIVADOS UTILIZANDO LA CADENA DE ADN COMO PLANTILLA

Como se muestra en**Figura 3-7,** El ensamblaje de ARN se realiza bajo la influencia de una enzima, *Polimerasa de ARN.* Esta gran proteína enzima tiene muchas propiedades funcionales necesarias para la formación de ARN, de la siguiente manera:

1. En la cadena de ADN inmediatamente antes del gen que se va a transcribir hay una secuencia de nucleótidos denominada *promotor.* La ARN polimerasa tiene una estructura complementaria apropiada que reconoce a este promotor y se une a él, que es el paso esencial para iniciar la formación de ARN.
2. Después de que la ARN polimerasa se adhiera al promotor es decir, la polimerasa provoca el desenrollamiento de aproximadamente dos vueltas de la hélice de ADN y la separación de las porciones desenrolladas de las dos hebras.
3. La polimerasa luego se mueve a lo largo de la hebra de ADN, desenrollando y separando temporalmente las dos hebras de ADN en cada etapa de su movimiento. A medida que avanza, en cada etapa agrega un nuevo nucleótido de ARN activado al final de la cadena de ARN recién formada a través de los siguientes pasos:

una. Primero, hace que se forme un enlace de hidrógeno entre la base del extremo de la cadena de ADN y la base de un nucleótido de ARN en el nucleoplasma.

B. Luego, uno a la vez, la ARN polimerasa rompe dos de los tres radicales fosfato de cada uno de estos nucleótidos de ARN, liberando grandes cantidades de energía de los enlaces fosfato de alta energía rotos. Esta energía se utiliza para provocar un enlace covalente del fosfato restante en el nucleótido con la ribosa en el extremo de la cadena de ARN en crecimiento.

C. Cuando la ARN polimerasa llega al final del gen de ADN, encuentra una nueva secuencia de nucleótidos de ADN llamada*secuencia de terminación de cadena,* lo que hace que la polimerasa y la cadena de ARN recién formada se separen de la cadena de ADN. La polimerasa se puede usar una y otra vez para formar más cadenas de ARN nuevas.

D. A medida que se forma la nueva hebra de ARN, sus débiles enlaces de hidrógeno con la plantilla de ADN se rompen porque el ADN tiene una alta afinidad por volver a unirse con su propia hebra de ADN complementaria. Por lo tanto, la cadena de ARN se separa del ADN y se libera en el nucleoplasma. Por

lo tanto, el código que está presente en la cadena de ADN finalmente se transmite en*complementario* forma a la cadena de ARN. Las bases de nucleótidos ribosa siempre se combinan con las bases desoxirribosa en las siguientes combinaciones:

Base de ADN	Base de ARN
guanina	Citosina
citosina	Guanina
adenina	Uracil
timina	adenina

Existen varios tipos diferentes de ARN. A medida que avanza la investigación sobre el ARN, se han descubierto muchos tipos diferentes de ARN. Algunos tipos de ARN están involucrados en la síntesis de proteínas, mientras que otros tipos tienen funciones reguladoras de genes o están involucrados en la modificación postranscripcional del ARN. Las funciones de algunos tipos de ARN, especialmente aquellos que no parecen codificar proteínas, siguen siendo un misterio. Los siguientes seis tipos de ARN desempeñan funciones independientes y diferentes en la síntesis de proteínas:

1. *ARN mensajero precursor* (pre-ARNm) es una cadena única grande e inmadura de ARN que se procesa en el núcleo para formar ARN mensajero maduro (ARNm). El pre-ARN incluye dos tipos diferentes de segmentos, llamados*intrones,* que se eliminan mediante un proceso llamado empalme, y *exones,* que se retienen en el ARNm final.
2. *ARN nuclear pequeño* (snRNA) dirige el empalme de pre-mRNA para formarmRNA.
3. *ARN mensajero* (ARNm) lleva el código genético al citoplasma para controlar el tipo de proteína formada.
4. *Transferencia de ARN* (tRNA) transporta aminoácidos activados a los ribosomas para usarlos en el ensamblaje de la molécula de proteína.
5. *ARN ribosómico,* junto con alrededor de 75 proteínas diferentes, formas *ribosomas,* el fisico y quimico estructuras sobre las que se ensamblan realmente las moléculas de proteína.
6. *MicroARN* (miARN) son moléculas de ARN monocatenario de 21 a 23 nucleótidos que pueden regular la transcripción y traducción de genes.

ARN MENSAJERO: LOS CODONES

ARN mensajero Las moléculas son cadenas largas de ARN que están suspendidas en el citoplasma. Estas moléculas están compuestas de varios cientos a varios miles de nucleótidos de ARN en hebras no apareadas y contienen*codones* que son exactamente complementarios a los tripletes de código de los genes del ADN. **Figura 3-8** muestra un pequeño segmento de ARNm. Sus codones son CCG, UCU y GAA, que son los codones de los aminoácidos prolina, serina y ácido glutámico. La transcripción de estos codones de la molécula de ADN a la molécula de ARN se muestra en**Figura 3-7**.

Codones de ARN para los diferentes aminoácidos. **Tabla 3-1** enumera los codones de ARN de los 20 aminoácidos comunes que se encuentran en las moléculas de proteínas. Tenga en cuenta que la mayoría de los aminoácidos están representados por más de un codón; Además, un codón representa la señal "empezar a fabricar la molécula de proteína" y tres codones representan "dejar de fabricar la molécula de proteína". En**Tabla 3-1**, estos dos

Tabla 3-1 Codones de ARN para aminoácidos y para comenzar y pare

Aminoácidos	Codones de ARN		
Alanina	GCU	GCC	GCA GCG
Arginina	CGU	CGC	CGA CGG AGA AGG
Asparagina	AAU	CAA	
Ácido aspártico	GAU	GAC	
Cisteína	UGU	UGC	
Ácido glutamico	GAA	MORDAZA	
Glutamina	CAA	CAG	
Glicina	GGU	GGC	GGA GGG
Histidina	CAU	CAC	
Isoleucina	AUU	AUC	AUA
Leucina	CUU	CUC	CUA CUG UUA UUG
Lisina	AAA	AAG	
Metionina	AGO		
Fenilalanina	UUU	UUC	
Prolina	CCU	CCC	CCA CCG
Serina	UCU	UCC	UCA UCG AGC AGU
Treonina	ACU	ACC	ACA ACG
Triptófano	UGG		
Tirosina	UAU	UAC	
Valina	GUU	GUC	GUA GUG
Inicio (CI)	AGO		
Detener (CT)	UAA	UAG	UGA

CI, Iniciador de cadena; *CONNECTICUT,* terminación de cadena.

los tipos de codones se denominan CI para codón de "inicio de cadena" o "de inicio" y CT para codón de "terminación de cadena" o "de parada".

ARN DE TRANSFERENCIA: LOS ANTICODONES

Otro tipo de ARN que es esencial para la síntesis de proteínas se llama ARN de transferencia (ARNt) porque transfiere aminoácidos a moléculas de proteína a medida que se sintetiza la proteína. Cada tipo de ARNt se combina específicamente con 1 de los 20 aminoácidos que se incorporarán a las proteínas. El tRNA luego actúa como un*transportador* para transportar su tipo específico de aminoácido a los ribosomas, donde se forman las moléculas de proteína. En los ribosomas, cada tipo específico de ARNt reconoce un codón particular en el ARNm (que se describe más adelante) y, por lo tanto, entrega el aminoácido apropiado al lugar apropiado en la cadena de la molécula de proteína recién formada.

El ARN de transferencia, que contiene solo alrededor de 80 nucleótidos, es una molécula relativamente pequeña en comparación con el ARNm. Es una cadena plegada de nucleótidos con una apariencia de hoja de trébol similar a la que se muestra en**Figura 3-9**. En un extremo de la molécula siempre hay un ácido adenílico al que se une el aminoácido transportado en un grupo hidroxilo de la ribosa en el ácido adenílico.

Debido a que la función del tRNA es provocar la unión de un aminoácido específico a una cadena proteica en formación, es esencial que cada tipo de tRNA también tenga especificidad por un codón particular en el mRNA. El código específico en el ARNt que le permite reconocer un codón específico es nuevamente un triplete de bases de nucleótidos y se llama*anticodón.*
Este anticodón se encuentra aproximadamente en el medio de la molécula de ARNt (en la parte inferior de la configuración de hoja de trébol que se muestra en **Figura 3-9**). Durante la formación de la molécula de proteína, las bases del anticodón se combinan libremente mediante enlaces de hidrógeno con las bases del codón del ARNm. De esta manera, los respectivos aminoácidos se alinean uno tras otro a lo largo de la cadena de ARNm, estableciendo así la

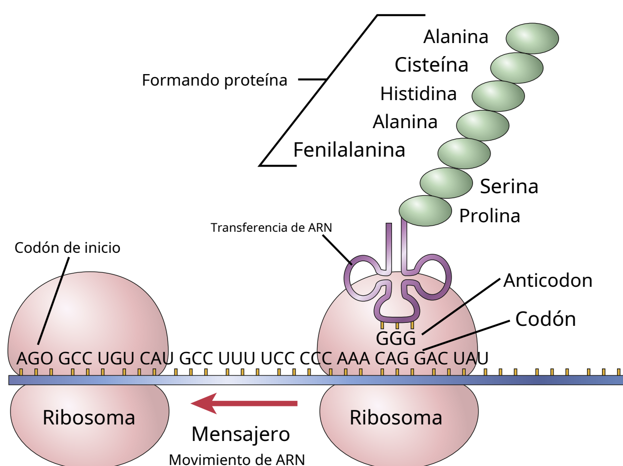


Figura 3-9. Una hebra de ARN mensajero se mueve a través de dos ribosomas. A medida que pasa cada codón, se agrega un aminoácido a la cadena de proteínas en crecimiento, que se muestra en el ribosoma de la derecha. La molécula de ARN de transferencia transporta cada aminoácido específico a la proteína recién formada.

secuencia apropiada de aminoácidos en la molécula de proteína recién formada.

ARN RIBOSÓMICO

El tercer tipo de ARN en la célula es el ARN ribosómico, que constituye aproximadamente el 60% del *ribosoma.* El resto del ribosoma es proteína, que incluye alrededor de 75 tipos de proteínas que son proteínas estructurales y enzimas necesarias para fabricar proteínas.

El ribosoma es la estructura física del citoplasma en la que se sintetizan realmente las proteínas. Sin embargo, siempre funciona en asociación con los otros dos tipos de ARN;*ARNt* transporta aminoácidos al ribosoma para su incorporación en la proteína en desarrollo, mientras que *ARNm* proporciona la información necesaria para secuenciar los aminoácidos en el orden adecuado para cada tipo específico de proteína que se va a fabricar. Por tanto, el ribosoma actúa como una planta de fabricación en la que se forman las moléculas de proteína.

Formación de ribosomas en el nucleolo. Los genes de ADN para la formación de ARN ribosómico se encuentran en cinco pares de cromosomas en el núcleo. Cada uno de estos cromosomas contiene muchos duplicados de estos genes en particular debido a las grandes cantidades de ARN ribosómico requerido para la función celular.

A medida que se forma el ARN ribosómico, se acumula en el *nucléolo* una estructura especializada que se encuentra adyacente a los cromosomas. Cuando se sintetizan grandes cantidades de ARN ribosómico, como ocurre en las células que fabrican grandes cantidades de proteína, el nucleolo es una estructura grande, mientras que en las células que sintetizan poca proteína, es posible que ni siquiera se vea el nucleolo. El ARN ribosómico se procesa especialmente en el nucleolo, donde se une a las proteínas ribosómicas para formar productos de condensación granular que son subunidades primordiales de los ribosomas. Estas subunidades luego se liberan del nucleolo y se transportan a través de los grandes poros de la envoltura nuclear a casi todas las partes del citoplasma. Después de que las subunidades ingresan al citoplasma, se ensamblan para formar ribosomas funcionales maduros. Por tanto, las proteínas se forman en el citoplasma de la célula, pero no en el núcleo celular,

miARN Y ARN DE INTERFERENCIA PEQUEÑO

Un cuarto tipo de ARN en la célula es *microARN* (miARN); Los miARN son fragmentos cortos de ARN monocatenario (21 a 23 nucleótidos) que regulan la expresión génica.**(Figura 3-10).** Los miARN se codifican a partir del ADN transcrito de genes, pero no se traducen en proteínas y, por lo tanto, a menudo se denominan *ARN no codificante*. Los miARN son procesados por la célula en moléculas que son complementarias al ARNm y actúan para disminuir la expresión génica. La generación de miARN implica un procesamiento especial de ARN precursores primarios más largos llamados*primiRNAs,* que son las transcripciones primarias del gen.

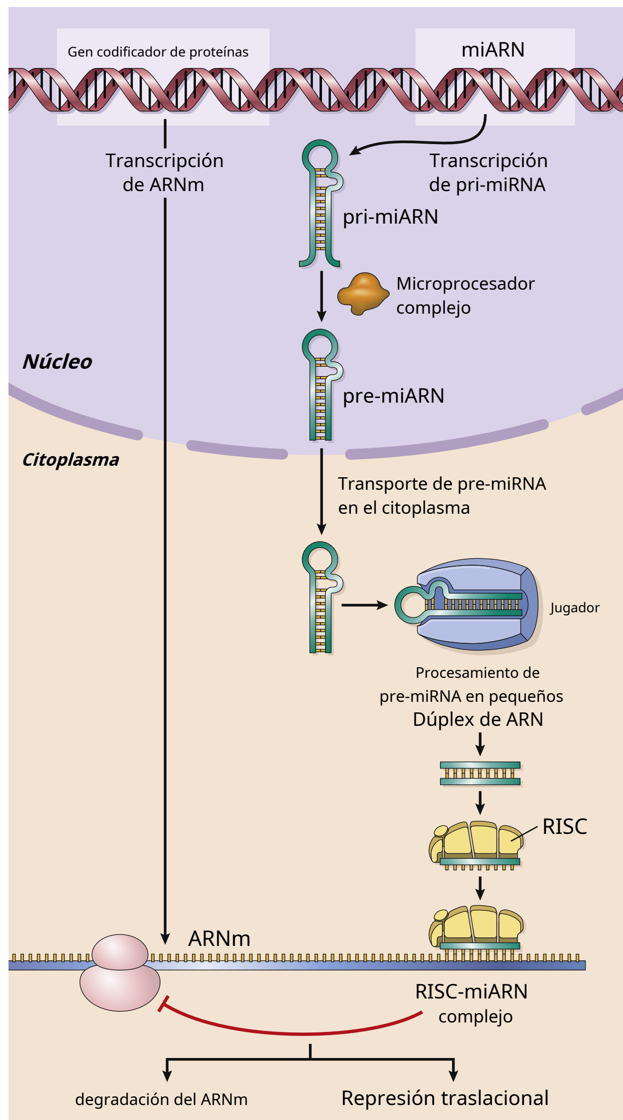


Figura 3-10. Regulación de la expresión génica por microARN (miARN). Los miARN primarios (pri-miARN), las transcripciones primarias de un gen procesado en el núcleo celular por el complejo microprocesador, se convierten en pre-miARN. Estos pre-miARN se procesan posteriormente en el citoplasma mediante*jugador,* una enzima que ayuda a ensamblar un complejo silenciador inducido por ARN (RISC) y genera miARN. Los miARN regulan la expresión génica uniéndose a la región complementaria del ARN y reprimiendo la traducción o promoviendo la degradación del ARN mensajero (ARNm) antes de que pueda ser traducido por el ribosoma.

Los pri-miARN son luego procesados en el núcleo celular por el *complejo de microprocesador* a pre-miARN, que son estructuras de bucle de tallo de 70 nucleótidos. Estos pre-miARN se procesan posteriormente en el citoplasma mediante un *enzima dicer* que ayuda a montar un *Complejo silenciador inducido por ARN* (RISC) y genera miARN.

Los miARN regulan la expresión génica uniéndose a la región complementaria del ARN y promoviendo la represión de la traducción o degradación del ARNm antes de que pueda ser traducido por el ribosoma. Se cree que los miARN juegan un papel importante en la regulación normal de la función celular, y las alteraciones en la función de los miARN se han asociado con enfermedades como el cáncer y las enfermedades cardíacas.

Otro tipo de miARN es *pequeño ARN interferente* (ARNip), también llamado *silenciar el ARN* o *ARN de interferencia corto.* Los ARNip son moléculas de ARN bicatenarias cortas, compuestas de 20 a 25 nucleótidos, que interfieren con la expresión de genes específicos. Los ARNip generalmente se refieren a miARN sintéticos y pueden administrarse para silenciar la expresión de genes específicos. Están diseñados para evitar el procesamiento nuclear por parte del complejo microprocesador y, después de que el ARNip ingresa al citoplasma, activa el complejo silenciador RISC, bloqueando la traducción del ARNm. Debido a que los ARNip se pueden adaptar para cualquier secuencia específica en el gen, se pueden usar para bloquear la traducción de cualquier ARNm y, por lo tanto, la expresión de cualquier gen para el que se conozca la secuencia de nucleótidos. Los investigadores han propuesto que los ARNip pueden convertirse en herramientas terapéuticas útiles para silenciar genes que contribuyen a la fisiopatología de las enfermedades.

TRADUCCIÓN: FORMACIÓN DE PROTEÍNAS EN LAS RIBOSOMAS

Cuando una molécula de ARNm entra en contacto con un ribosoma, viaja a través del ribosoma, comenzando en un extremo predeterminado de la molécula de ARN especificada por una secuencia apropiada de bases de ARN llamada *codón iniciador de la cadena.* Entonces, como se muestra en **Figura 3-9**, mientras que el ARNm viaja a través del ribosoma, se forma una molécula de proteína, un proceso llamado *traducción.* Por lo tanto, el ribosoma lee los codones del ARNm de la misma manera que se lee una cinta cuando pasa por el cabezal de reproducción de una grabadora. Luego, cuando un codón de "parada" (o "encadenamiento") pasa por el ribosoma, se indica el final de una molécula de proteína y la molécula de proteína se libera en el citoplasma.

Polirribosomas. Una sola molécula de ARNm puede formar moléculas de proteína en varios ribosomas al mismo tiempo porque el extremo inicial de la cadena de ARN puede pasar a un ribosoma sucesivo cuando sale del primero, como se muestra en la parte inferior izquierda de **Figura 3-9** y **Figura 3-11**. Las moléculas de proteína se encuentran en diferentes etapas de desarrollo en cada ribosoma. Como resultado, se producen con frecuencia grupos de ribosomas, con 3 a 10 ribosomas unidos a un solo ARNm al mismo tiempo. Estos grupos se llaman *polirribosomas.*

Un ARNm puede provocar la formación de una molécula de proteína en cualquier ribosoma; no hay especificidad de ribosomas para determinados tipos de proteínas. El ribosoma es simplemente la planta de fabricación física en la que tienen lugar las reacciones químicas.

Muchos ribosomas se adhieren al retículo endoplásmico. En Capitulo 2, notamos que muchos ribosomas se adhieren al retículo endoplásmico. Esta unión se produce porque los extremos iniciales de muchas moléculas de proteína en formación tienen secuencias de aminoácidos que se unen inmediatamente a sitios receptores específicos en el retículo endoplásmico, lo que hace que estas moléculas penetren en el

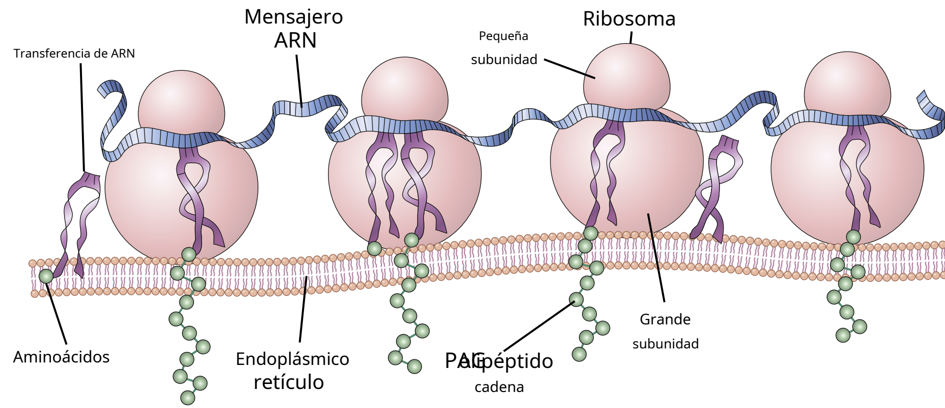


Figura 3-11. La estructura física de los ribosomas, así como su relación funcional con el ARN mensajero, el ARN de transferencia y el retículo endoplásmico durante la formación de moléculas de proteína.

pared del retículo y entrar en la matriz del retículo endoplásmico. Este proceso da una apariencia granular a las porciones del retículo donde se forman las proteínas y entran en la matriz del retículo.

Figura 3-11 muestra la relación funcional del ARNm con los ribosomas y la forma en que los ribosomas se unen a la membrana del retículo endoplásmico. Tenga en cuenta el proceso de traducción que ocurre en varios ribosomas al mismo tiempo en respuesta a la misma cadena de ARNm. Obsérvese también las cadenas de polipéptidos (proteínas) de nueva formación que pasan a través de la membrana del retículo endoplásmico hacia la matriz endoplásmica.

Cabe señalar que, excepto en las células glandulares, en las que se forman grandes cantidades de vesículas secretoras que contienen proteínas, la mayoría de las proteínas sintetizadas por los ribosomas se liberan directamente en el citosol en lugar de en el retículo endoplásmico. Estas proteínas son enzimas y proteínas estructurales internas de la célula.

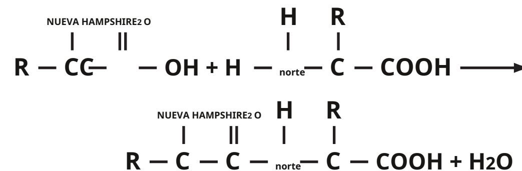
Pasos químicos en la síntesis de proteínas. Algunos de los eventos químicos que ocurren en la síntesis de una molécula de proteína se muestran en **Figura 3-12**. Esta Fig. Muestra rep- reacciones representativas para tres aminoácidos separados, AA_1, Automóvil club británico$_2$y AA_{20}. Las etapas de las reacciones son las siguientes:

1. Cada aminoácido es *activado* por un producto químico proceso en el que el ATP se combina con el aminoácido para formar un *complejo de monofosfato de adenosina con el aminoácido,* renunciando a dos enlaces fosfato de alta energía en el proceso.
2. El aminoácido activado, que tiene un exceso de energía, luego *se combina con su ARNt específico para formar un complejo de aminoácidos-ARNt* y, al mismo tiempo, libera el monofosfato de adenosina.
3. El ARNt que lleva el complejo de aminoácidos entra en contacto con la molécula de ARNm en el ribosoma, donde el anticodón del ARNt se une temporalmente a su codón específico del ARNm, alineando así el aminoácido en la secuencia apropiada para formar un Molécula de proteína.

Luego, bajo la influencia de la enzima *peptidil transferasa* (una de las proteínas del ribosoma), *enlaces peptídicos* se forman entre los aminoácidos sucesivos, añadiendo así progresivamente a la cadena proteica. Estas

Los eventos químicos requieren energía de dos enlaces fosfato de alta energía adicionales, lo que hace un total de cuatro enlaces de alta energía utilizados para cada aminoácido agregado a la cadena de proteínas. Por tanto, la síntesis de proteínas es uno de los procesos de la célula que más energía consume.

Enlace peptídico: combinación de aminoácidos. Los aminoácidos sucesivos de la cadena de proteínas se combinan entre sí según la reacción típica.



En esta reacción química, un radical hidroxilo (OH^-) es eliminado de la porción de COOH del primer aminoácido, y un hidrógeno (H^+) del NH_2 se elimina una porción del otro aminoácido. Estos se combinan para formar agua, y el dos sitios reactivos que quedan en los dos aminoácidos sucesivos se unen entre sí, lo que da como resultado una sola molécula. Este proceso se llama *enlace peptídico.* Como cada amino adicional se añade ácido, se forma un enlace peptídico adicional.

SÍNTESIS DE OTRAS SUSTANCIAS EN LA CÉLULA

Muchos miles de enzimas proteicas formadas de la manera descrita controlan esencialmente todas las demás reacciones químicas que tienen lugar en las células. Estas enzimas promueven la síntesis de lípidos, glucógeno, purinas, pirimidinas y cientos de otras sustancias. Discutimos muchos de estos procesos sintéticos en relación con el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas en Capítulos 68 al 70. Cada una de estas sustancias contribuye a las diversas funciones de las células.

CONTROL DE LA FUNCIÓN GENÉTICA Y LA ACTIVIDAD BIOQUÍMICA EN CÉLULAS

De nuestra discusión hasta ahora, está claro que los genes controlan las funciones físicas y químicas de las células. Sin embargo, el grado de activación de los genes respectivos también debe ser

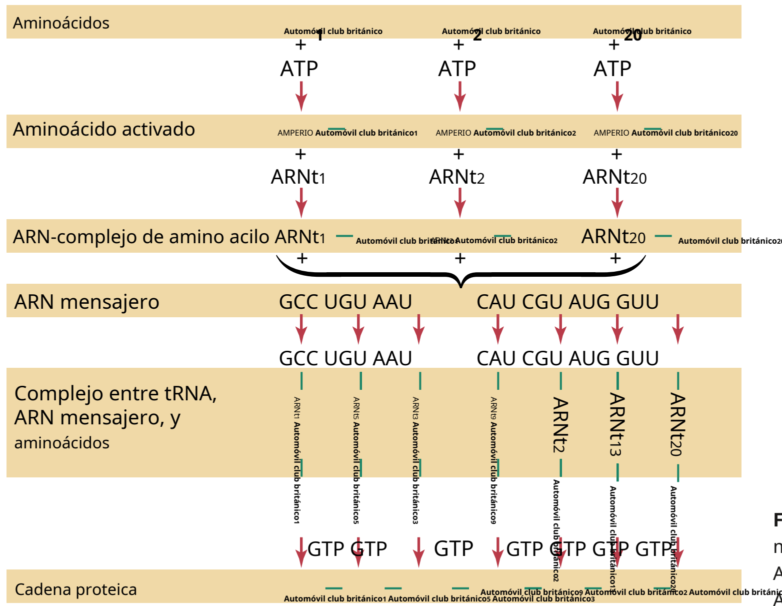


Figura 3-12. Eventos químicos en la formación de una molécula de proteína. AMP, monofosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; GTP, trifosfato de guanosina; ARNt, transferir ARN.

revisado; de lo contrario, algunas partes de la célula podrían crecer demasiado o algunas reacciones químicas podrían sobreactuar hasta que maten la célula. Cada celda tiene poderosos mecanismos internos de control de retroalimentación que mantienen las diversas operaciones funcionales de la celda en sintonía entre sí. Para cada gen (≈20.000-25.000 genes en total), existe al menos uno de esos mecanismos de retroalimentación.

Básicamente, existen dos métodos mediante los cuales se controlan las actividades bioquímicas en la célula: (1) *regulación genética,* en el que el grado de activación de los genes y la formación de productos génicos están controlados en sí mismos, y (2) *regulación enzimática,* en el que se controlan los niveles de actividad de las enzimas ya formadas en la célula.

REGULACIÓN GENÉTICA

Regulación genética o regulación de *la expresion genica,* cubre todo el proceso desde la transcripción del código genético en el núcleo hasta la formación de proteínas en el citoplasma. La regulación de la expresión génica proporciona a todos los organismos vivos la capacidad de responder a los cambios en su entorno. En animales que tienen muchos tipos diferentes de células, tejidos y órganos, la regulación diferencial de la expresión génica también permite que los diferentes tipos de células del cuerpo realicen sus funciones especializadas. Aunque un miocito cardíaco contiene el mismo código genético que una célula epitelial tubular renal, muchos genes se expresan en células cardíacas que no se expresan en células tubulares renales. La medida última de la "expresión" genética es si (y en qué cantidad) los productos génicos (proteínas) se producen porque las proteínas llevan a cabo funciones celulares especificadas por los genes.

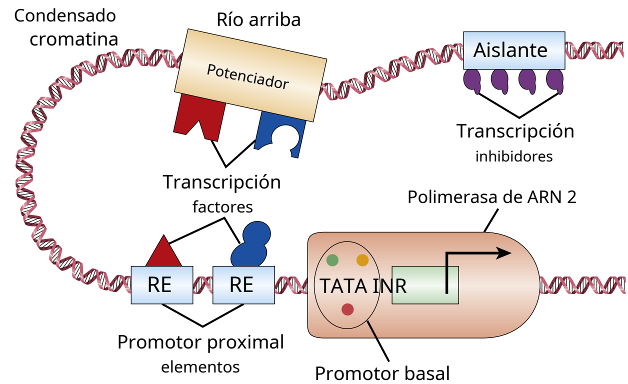


Figura 3-13. Transcripción de genes en células eucariotas. Una disposición compleja de múltiples módulos potenciadores agrupados se entremezcla con elementos aislantes, que se pueden ubicar corriente arriba o corriente abajo de un promotor basal que contiene caja TATA (TATA), elementos promotores proximales (elementos de respuesta, RE) y secuencias iniciadoras (INR).

controlado por elementos reguladores que se encuentran en el promotor de un gen (**Figura 3-13**). En eucariotas, que incluye a todos los mamíferos, el promotor basal consiste en una secuencia de bases (TATAAA) llamada *Caja TATA,* el sitio de unión para el *Proteína de unión a TATA* y varios otros importantes *factores de transcripción* que se conocen colectivamente como los *complejo de factor de transcripción IID.* Además del complejo del factor de transcripción IID, esta región es donde el factor de transcripción IIB se une tanto al ADN como al ARN polimerasa 2 para facilitar la transcripción del ADN en ARN. Este promotor basal se encuentra en todos los genes que codifican proteínas, y la polimerasa debe unirse a este promotor basal antes de que pueda comenzar a viajar a lo largo de la cadena de ADN para sintetizar ARN. los *promotor aguas arriba* se encuentra más arriba del sitio de inicio de la transcripción y contiene varios sitios de unión para positivo o negativo

El promotor controla la expresión genética. La síntesis de factores de transcripción que pueden afectar la transcripción a través de proteínas celulares es un proceso complejo que comienza con interacciones con proteínas unidas al promotor basal. transcripción de ADN en ARN. La transcripción del ADN es la estructura y los sitios de unión del factor de transcripción en el

El promotor corriente arriba varía de un gen a otro para dar lugar a diferentes patrones de expresión de genes en diferentes tejidos.

La transcripción de genes en eucariotas también está influenciada por *potenciadores,* que son regiones de ADN que pueden unirse a factores de transcripción. Los potenciadores se pueden ubicar a una gran distancia del gen sobre el que actúan o incluso en un cromosoma diferente. También pueden ubicarse aguas arriba o aguas abajo del gen que regulan. Aunque los potenciadores pueden estar ubicados lejos de su gen diana, pueden estar relativamente cerca cuando el ADN está enrollado en el núcleo. Se estima que hay más de 100.000 secuencias potenciadoras de genes en el genoma humano.

En la organización del cromosoma, es importante separar los genes activos que se transcriben de los genes que se reprimen. Esta separación puede ser un desafío porque varios genes pueden estar ubicados muy juntos en el cromosoma. La separación se logra mediante cromosomas*aislantes.* Estos aislantes son secuencias de genes que proporcionan una barrera para que un gen específico se aísle contra las influencias transcripcionales de los genes circundantes. Los aislantes pueden variar mucho en su secuencia de ADN y las proteínas que se unen a ellos. Una forma de modular la actividad de un aislador es *Metilación del ADN*, que es el caso del factor de crecimiento similar a la insulina 2 de mamíferos (IGF-2) gen. El alelo de la madre tiene un aislante entre el potenciador y el promotor del gen que permite la unión de un represor transcripcional. Sin embargo, la secuencia de ADN paterno está metilada de manera que el represor transcripcional no puede unirse al aislante, y el gen IGF-2 se expresa a partir de la copia paterna del gen.

Otros mecanismos de control de la transcripción por parte del promotor. En las últimas tres décadas se han descubierto variaciones en el mecanismo básico de control del promotor. Sin dar detalles, enumeremos algunos de ellos:

1. Con frecuencia, un promotor está controlado por factores de transcripción ubicados en otras partes del genoma. Es decir, el gen regulador provoca la formación de una proteína reguladora que a su vez actúa como activador o represor de la transcripción.
2. Ocasionalmente, muchos promotores diferentes son controlados al mismo tiempo por la misma proteína reguladora. En algunos casos, la misma proteína reguladora funciona como activador de un promotor y como represor de otro promotor.
3. Algunas proteínas no se controlan en el punto de inicio de la transcripción en la hebra de ADN, sino más adelante a lo largo de la hebra. A veces, el control ni siquiera está en la cadena de ADN en sí, sino que ocurre durante el procesamiento de las moléculas de ARN en el núcleo antes de que se liberen en el citoplasma. El control también puede ocurrir al nivel de la formación de proteínas en el citoplasma durante la traducción del ARN por los ribosomas.
4. En las células nucleadas, el ADN nuclear está empaquetado en unidades estructurales específicas, el *cromosomas.* Dentro de cada cromosoma, el ADN se enrolla alrededor de pequeñas proteínas llamadas *histonas,* que a su vez se mantienen estrechamente juntas en un estado compactado por otras proteínas. Mientras el ADN esté en este estado compactado, no puede funcionar para formar ARN. Sin embargo, se están descubriendo múltiples mecanismos de control que pueden hacer que áreas seleccionadas de los cromosomas se descompongan una parte a la vez, por lo que puede ocurrir una transcripción parcial del ARN. Incluso entonces, especfico*factor de transcriptor*s controlan la tasa real de transcripción del promotor en el cromosoma. Por lo tanto, se utilizan órdenes de control aún mayores para establecer la función celular adecuada. Además, las señales del exterior de la célula, como algunas de las hormonas del cuerpo, pueden activar áreas cromosómicas específicas y factores de transcripción específicos, controlando así la maquinaria química para el funcionamiento de la célula.

Debido a que hay muchos miles de genes diferentes en cada célula humana, no es sorprendente la gran cantidad de formas en que se puede controlar la actividad genética. Los sistemas de control de genes son especialmente importantes para controlar las concentraciones intracelulares de aminoácidos, derivados de aminoácidos y sustratos intermedios y productos del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas.

CONTROL DE LA FUNCIÓN INTRACELULAR MEDIANTE REGULACIÓN ENZIMÁTICA

Además del control de la función celular por regulación genética, las actividades celulares también están controladas por inhibidores o activadores intracelulares que actúan directamente sobre enzimas intracelulares específicas. Por tanto, la regulación enzimática representa una segunda categoría de mecanismos mediante los cuales se pueden controlar las funciones bioquímicas celulares.

Inhibición de enzimas. Algunas sustancias químicas formadas en la célula tienen efectos de retroalimentación directa para inhibir los sistemas enzimáticos específicos que las sintetizan. Casi siempre, el producto sintetizado actúa sobre la primera enzima de una secuencia, en lugar de sobre las enzimas posteriores, por lo general uniéndose directamente con la enzima y provocando un cambio conformacional alostérico que la inactiva. Se puede reconocer fácilmente la importancia de inactivar la primera enzima porque esto evita la acumulación de productos intermedios que no se utilizan.

La inhibición enzimática es otro ejemplo de control por retroalimentación negativa. Es responsable de controlar las concentraciones intracelulares de múltiples aminoácidos, purinas, pirimidinas, vitaminas y otras sustancias.

Activación enzimática. Las enzimas que normalmente están inactivas a menudo se pueden activar cuando sea necesario. Un ejemplo de este fenómeno ocurre cuando la mayor parte del ATP se ha agotado en una célula. En este caso, comienza a formarse una cantidad considerable de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) como producto de degradación del ATP. La presencia de este cAMP, a su vez, activa inmediatamente la enzima que divide el glucógeno fosforilasa, liberando moléculas de glucosa.

cules que se metabolizan rápidamente, con su energía utilizada para reponer las reservas de ATP. Por tanto, el cAMP actúa como un activador enzimático de la enzima fosforilasa y, por tanto, ayuda a controlar la concentración de ATP intracelular.

Otro ejemplo interesante de inhibición y activación enzimáticas ocurre en la formación de purinas y pirimidinas. La célula necesita estas sustancias en cantidades aproximadamente iguales para la formación de ADN y ARN. Cuando se forman las purinas, *inhibir* las enzimas que se requieren para la formación de purinas adicionales. Sin embargo, ellos *activar* las enzimas para la formación de pirimidinas. Por el contrario, las pirimidinas inhiben sus propias enzimas pero activan las enzimas purínicas. De esta manera, existe una interrelación continua entre los sistemas de síntesis de estas dos sustancias, lo que da como resultado cantidades casi exactamente iguales de las dos sustancias en las células en todo momento.

Resumen. Hay dos mecanismos principales mediante los cuales las células controlan las proporciones y cantidades adecuadas de diferentes componentes celulares: (1) regulación genética; y (2) regulación enzimática. Los genes pueden activarse o inhibirse y, de igual forma, los sistemas enzimáticos pueden activarse o inhibirse. Estos mecanismos reguladores generalmente funcionan como sistemas de control de retroalimentación que monitorean continuamente la composición bioquímica de la célula y hacen las correcciones necesarias. Sin embargo, en ocasiones, las sustancias externas a la célula (especialmente algunas de las hormonas analizadas en este texto) también controlan las reacciones bioquímicas intracelulares activando o inhibiendo uno o más de los sistemas de control intracelular.

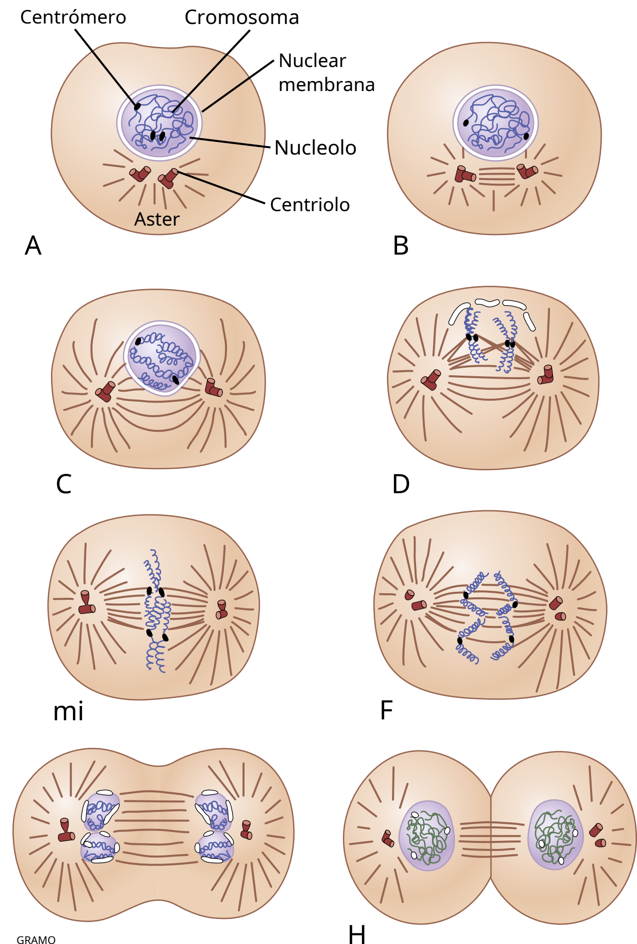


Figura 3-14. Etapas de la reproducción celular. *A B C,* Profase. *D,* Prometafase. *MI,* Metafase. *F,* Anafase. *G, H,* Telofase.

EL SISTEMA ADN GENÉTICO CONTROLA LA REPRODUCCIÓN CELULAR

La reproducción celular es otro ejemplo del papel omnipresente que desempeña el sistema genético del ADN en todos los procesos de la vida. Los genes y sus mecanismos reguladores determinan las características del crecimiento celular y cuándo o si las células se dividirán para formar nuevas células. De esta manera, el importantísimo sistema genético controla cada etapa del desarrollo del ser humano, desde el óvulo fecundado unicelular hasta todo el cuerpo en funcionamiento. Por tanto, si hay algún tema central en la vida, es el ADN-sistema genético.

Ciclo de vida de la célula

El ciclo de vida de una célula es el período desde la reproducción celular hasta la siguiente reproducción celular. Cuando las células de los mamíferos *no se inhiben y se reproducen tan rápido como pueden,* este ciclo de vida puede ser de tan solo 10 a 30 horas. Está terminado por una serie de eventos físicos distintos llamados *mitosis* que provocan la división de la célula en dos nuevas células hijas. Los eventos de mitosis se muestran en **Figura 3-14** y se describe más adelante. Sin embargo, la etapa real de la mitosis dura solo unos 30 minutos y, por lo tanto, más del 95% del ciclo de vida de las células que incluso se reproducen rápidamente está representado por el intervalo entre la mitosis, llamado *interfase.*

Excepto en condiciones especiales de reproducción celular rápida, los factores inhibidores casi siempre ralentizan o detienen la ciclo de vida desinhibido de la célula. Por lo tanto, diferentes células del cuerpo en realidad tienen períodos de ciclo de vida que varían desde tan solo 10 horas para las células de la médula ósea altamente estimuladas hasta una vida completa del cuerpo humano para muchas células nerviosas.

La reproducción celular comienza con la replicación del ADN

El primer paso de la reproducción celular es *replicación (duplicación) de todo el ADN en los cromosomas.* Solo después de que se haya producido esta replicación puede tener lugar la mitosis.

El ADN comienza a duplicarse de 5 a 10 horas antes de la mitosis y la duplicación se completa en 4 a 8 horas. El resultado neto es dos *réplicas* de todo el ADN. Estas réplicas se convierten en el ADN de las dos nuevas células hijas que se formarán en la mitosis. Después de la replicación del ADN, hay otro período de 1 a 2 horas antes de que la mitosis comience abruptamente. Incluso durante este período, comienzan a producirse cambios preliminares que conducirán al proceso mitótico.

Replicación de ADN. El ADN se replica de la misma manera que el ARN se transcribe a partir del ADN, excepto por algunas diferencias importantes:

1. Se replican ambas cadenas de ADN en cada cromosoma, no solo una de ellas.

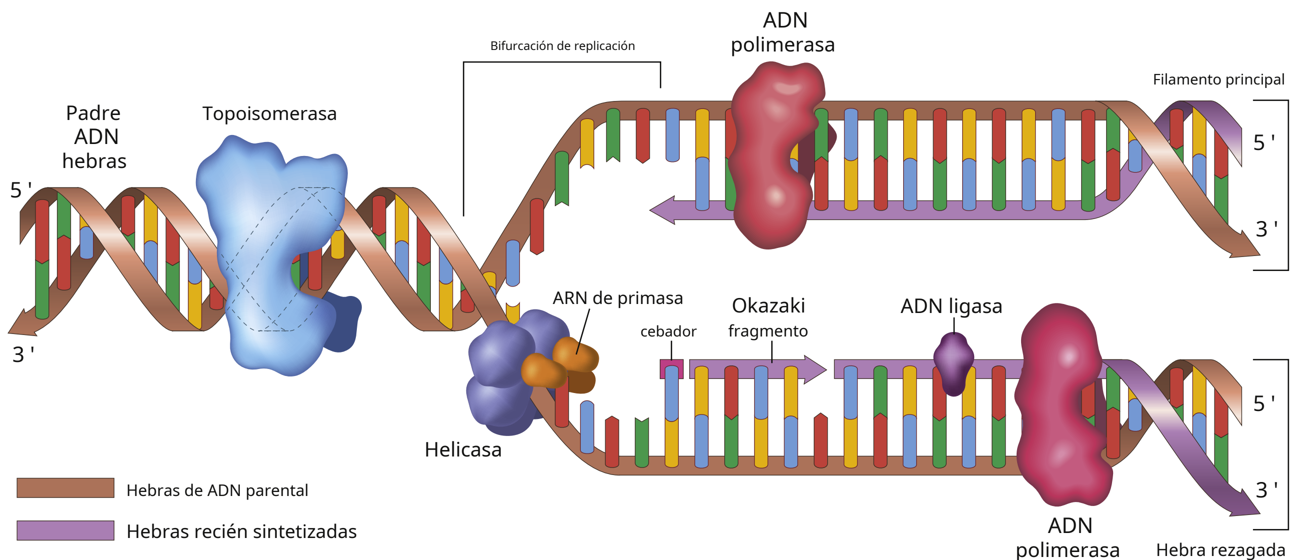


Figura 3-15. Replicación del ADN, que muestra la bifurcación de replicación y las cadenas de ADN principales y rezagadas.

2. Ambas hebras completas de la hélice de ADN se replican de un extremo a otro, en lugar de pequeñas porciones de ellas, como ocurre en la transcripción del ARN.
3. Varias enzimas llamadas *ADN polimerasa,* que es comparable a la ARN polimerasa, son esenciales para replicar el ADN. La ADN polimerasa se adhiere y se mueve a lo largo de la hebra de la plantilla de ADN, agregando nucleótidos en el 5′ a 3′ dirección. Otra enzima, *ADN ligasa,* provoca la unión de nucleótidos de ADN sucesivos entre sí, utilizando enlaces de fosfato de alta energía para energizar estas uniones.
4. *Formación de horquillas de replicación.* Antes de que se pueda replicar el ADN, la molécula de doble hebra debe "descomprimirse" en dos hebras simples (**Figura 3-15**). Debido a que las hélices de ADN en cada cromosoma tienen aproximadamente 6 centímetros de largo y tienen millones de vueltas helicoidales, sería imposible que las dos hélices de ADN recién formadas se desenrollaran entre sí si no fuera por algún mecanismo especial. Este desenrollado se consigue*Helicasa de ADN* enzimas que rompen los enlaces de hidrógeno entre los pares de bases del ADN, permitiendo que las dos hebras se separen en una forma de Y conocida como *horquilla de replicación*, el área que será la plantilla para que comience la replicación.

El ADN es direccional en ambas cadenas, representado por un 5′ y 3′ final (ver **Figura 3-15**). La replicación progresa solo en los 5′ a 3′ dirección. En la bifurcación de replicación, una hebra, la*filamento principal*, está orientado en el 3′ a 5′ dirección, hacia la bifurcación de replicación, mientras que el *hebra rezagada* está orientado a 5′ a 3′, lejos de la bifurcación de replicación. Debido a sus diferentes orientaciones, las dos hebras se replican de manera diferente.

5. *Unión de imprimación.* Una vez que las hebras de ADN se han separado, una pequeña pieza de ARN llamada *Cebador de ARN* se une a los 3′ final de la hebra principal. Los cebadores son generados por la enzima*ADN primasa.* Los cebadores siempre se unen como punto de partida para la replicación del ADN.
6. *Alargamiento.* Las ADN polimerasas son responsables de crear la nueva hebra mediante un proceso llamado *alargamiento.* Debido a que la replicación procede en el 5′ a 3′ dirección en la hebra principal, la hebra recién formada es continua. La hebra rezagada comienza la replicación uniéndose con múltiples cebadores que están separados por solo varias bases. La ADN polimerasa luego agrega trozos de ADN, llamados*Fragmentos de Okazaki*, a la hebra entre cebadores. Este proceso de replicación es discontinuo porque los fragmentos de Okazaki recién creados aún no están conectados. Una enzima*ADN ligasa*, une los fragmentos de Okazaki para formar una sola hebra unificada.
7. *Terminación.* Después de que se forman las hebras continuas y discontinuas, la enzima *exonucleasa* elimina los cebadores de ARN de las cadenas originales y los cebadores se reemplazan con bases apropiadas. Otra exonucleasa "corrige" el ADN recién formado, comprobando y recortando cualquier residuo no emparejado o desapareado.

Otra enzima, *topoisomerasa*, puede romperse transitoriamente el enlace fosfodiéster en la columna vertebral de la hebra de ADN para evitar que el ADN en frente de la horquilla de replicación se enrolle en exceso. Esta reacción es reversible y el enlace fosfodiéster se reforma a medida que se va la topoisomerasa.

Una vez completada, la cadena madre y su cadena de ADN complementaria se enrollan en forma de doble hélice. Por tanto, el proceso de replicación produce dos moléculas de ADN, cada una con una hebra del ADN original y una hebra nueva. Por esta razón, la replicación del ADN se describe a menudo como*semiconservador*; la mitad de la cadena es parte de la molécula de ADN original y la otra mitad es nueva.

Reparación de ADN, "corrección de pruebas" y "mutación" del ADN. Durante la hora más o menos entre la replicación del ADN y

Al comienzo de la mitosis, hay un período de reparación activa y "corrección" de las cadenas de ADN. Siempre que se han emparejado nucleótidos de ADN inapropiados con los nucleótidos de la hebra molde original, enzimas especiales cortan las áreas defectuosas y las reemplazan con nucleótidos complementarios apropiados. Este proceso de reparación, que se logra mediante las mismas ADN polimerasas y ADN ligasas que se utilizan en la replicación, se denomina *Corrección de pruebas de ADN.*

Debido a la reparación y corrección de pruebas, rara vez se cometen errores en el proceso de replicación del ADN. Cuando se comete un error, se denomina *mutación.* La mutación puede provocar la formación de alguna proteína anormal en la célula en lugar de una proteína necesaria, lo que puede provocar una función celular anormal y, a veces, incluso la muerte celular. Dado que existen muchos miles de genes en el genoma humano, y que el período de una generación humana a otra es de unos 30 años, cabría esperar hasta 10 o muchas más mutaciones en el paso del genoma de padres a hijos. Sin embargo, como protección adicional, cada genoma humano está representado por dos conjuntos separados de cromosomas, uno derivado de cada padre, con genes casi idénticos. Por lo tanto, un gen funcional de cada par casi siempre está disponible para el niño, a pesar de las mutaciones.

CROMOSOMAS Y SU REPLICACIÓN

Las hélices de ADN del núcleo están empaquetadas en cromosomas. La célula humana contiene 46 cromosomas dispuestos en 23 pares. La mayoría de los genes de los dos cromosomas de cada par son idénticos o casi idénticos entre sí, por lo que se suele afirmar que los diferentes genes también existen en pares, aunque en ocasiones no es así.

Además del ADN, hay una gran cantidad de proteína en el cromosoma, compuesta principalmente por muchas moléculas pequeñas de carga electropositiva. *histonas.* Las histonas están organizadas en una gran cantidad de núcleos pequeños en forma de bobina. Pequeños segmentos de cada hélice de ADN se enrollan secuencialmente alrededor de un núcleo tras otro.

Los núcleos de histonas juegan un papel importante en la regulación de la actividad del ADN porque, mientras el ADN esté empaquetado de manera apretada, no puede funcionar como una plantilla para la formación de ARN o la replicación de nuevo ADN. Además, algunas de las proteínas reguladoras *descondensar* empaquetamiento de histonas del ADN y permiten que pequeños segmentos a la vez formen ARN.

Varias proteínas distintas de la histona son también componentes principales de los cromosomas, que funcionan como proteínas estructurales cromosómicas y, en relación con la maquinaria reguladora genética, como activadores, inhibidores y enzimas.

La replicación de los cromosomas en su totalidad ocurre durante los siguientes minutos después de que se haya completado la replicación de las hélices de ADN; las nuevas hélices de ADN recogen nuevas moléculas de proteínas según sea necesario. Los dos cromosomas recién formados permanecen unidos entre sí (hasta que el tiempo para la mitosis) en un punto llamado *centrómero* ubicado cerca de su centro. Estos cromosomas duplicados pero aún unidos se denominan *cromátidas.*

MITOSIS CELULAR

El proceso real por el cual la célula se divide en dos nuevas células se llama *mitosis.* Una vez que cada cromosoma se ha replicado para formar las dos cromátidas, la mitosis sigue automáticamente en 1 o 2 horas en muchas células.

Aparato mitótico: función de los centríolos. Uno de los primeros eventos de mitosis tiene lugar en el citoplasma en o alrededor de las pequeñas estructuras llamadas *centriolos* durante la última parte de la interfase. Como se muestra en **Figura 3-**14, dos pares de centriolos se encuentran cerca uno del otro cerca de un polo del núcleo. Estos centríolos, como el ADN y los cromosomas, también se replican durante la interfase, generalmente poco antes de la replicación del ADN. Cada centríolo es un pequeño cuerpo cilíndrico de aproximadamente 0,4 micrómetros de largo y aproximadamente 0,15 micrómetros de diámetro, que consta principalmente de nueve estructuras tubulares paralelas dispuestas en forma de cilindro. Los dos centríolos de cada par forman ángulos rectos entre sí. Cada par de centriolos, junto con adjuntos *material pericentriolar,* se llama un *centrosoma.*

Poco antes de que se produzca la mitosis, los dos pares de centriolos comienzan a separarse. Este movimiento es causado por la polimerización de los microtúbulos de proteínas que crecen entre los respectivos pares de centriolos y, de hecho, los separan. Al mismo tiempo, otros microtúbulos crecen radialmente alejándose de cada uno de los pares de centríolos, formando una estrella espinosa llamada *aster,* en cada extremo de la celda. Algunas de las espinas del aster penetran la membrana nuclear y ayudan a separar los dos conjuntos de cromátidas durante la mitosis. El complejo de microtúbulos que se extiende entre los dos nuevos pares de centríolos se llama *huso,* y el conjunto completo de microtúbulos más los dos pares de centriolos se llama el *Aparato mitótico.*

Profase. La primera etapa de la mitosis, llamada *profase,* se muestra en **Figura 3-14*A, B,*** y ***C.*** Mientras se forma el huso, los cromosomas del núcleo (que en la interfase consisten en hebras sueltas enrolladas) se condensan en cromosomas bien definidos.

Prometafase. Durante la etapa de prometafase (ver **Figura 3-14*D***), las espinas microtubulares en crecimiento del aster fragmentan la envoltura nuclear. Al mismo tiempo, múltiples microtúbulos del aster se unen a las cromátidas en los centrómeros, donde las cromátidas emparejadas todavía están unidas entre sí. Los túbulos luego tiran de una cromátida de cada par hacia un polo celular y su pareja hacia el polo opuesto.

Metafase. Durante la etapa de metafase (ver **Figura 3-14*mi***), los dos ásteres del aparato mitótico se separan más. Se cree que este empuje ocurre porque las espinas microtubulares de los dos ásteres, donde se interdigitan entre sí para formar el huso mitótico,

empujarse unos a otros. Moléculas de proteínas contráctiles diminutas llamadas *"motores moleculares "* que puede estar compuesta por la proteína muscular *actina,* se extienden entre las respectivas espinas y, usando una acción escalonada como en el músculo, deslizan activamente las espinas en una dirección inversa una a lo largo de la otra. Simultáneamente, las cromátidas son tiradas con fuerza por sus microtúbulos adheridos al centro mismo de la célula, alineándose para formar el *placa ecuatorial* del huso mitótico.

Anafase. Durante la etapa anafase (ver **Figura 3-14*F***), las dos cromátidas de cada cromosoma se separan en el centrómero. Los 46 pares de cromátidas están separados, formando dos conjuntos separados de 46 *cromosomas hijas.* Uno de estos conjuntos se tira hacia un áster mitótico y el otro se tira hacia el otro áster, a medida que los dos polos respectivos de la celda divisoria se separan aún más.

Telofase. En la etapa de telofase (ver **Figura 3-14*GRAMO*** y ***H***), los dos juegos de cromosomas hijos se separan por completo. Luego, el aparato mitótico se disipa y se desarrolla una nueva membrana nuclear alrededor de cada conjunto de cromosomas. Esta membrana está formada por porciones del retículo endoplásmico que ya están presentes en el citoplasma. Poco después, la célula se pellizca en dos, a medio camino entre los dos núcleos. Este pellizco es causado por la formación de un anillo contráctil de *microfilamentos* compuesto de *actina* y probablemente *miosina* (las dos proteínas contráctiles del músculo) en la unión de las células recién desarrolladas que las separa entre sí.

CONTROL DEL CRECIMIENTO Y REPRODUCCIÓN CELULAR

Algunas células crecen y se reproducen todo el tiempo, como las células productoras de sangre de la médula ósea, las capas germinales de la piel y el epitelio del intestino. Sin embargo, es posible que muchas otras células, como las células del músculo liso, no se reproduzcan durante muchos años. Algunas células, como las neuronas y la mayoría de las células musculares estriadas, no se reproducen durante toda la vida de una persona, excepto durante el período original de la vida fetal.

En ciertos tejidos, una insuficiencia de algunos tipos de células hace que crezcan y se reproduzcan rápidamente hasta que estén disponibles de nuevo cantidades adecuadas de estas células. Por ejemplo, en algunos animales jóvenes, se pueden extirpar quirúrgicamente siete octavos del hígado, y las células del octavo restante crecerán y se dividirán hasta que la masa hepática vuelva a ser casi normal. El mismo fenómeno ocurre para muchas células glandulares y la mayoría de las células de la médula ósea, el tejido subcutáneo, el epitelio intestinal y casi cualquier otro tejido, excepto las células altamente diferenciadas, como las células nerviosas y musculares.

Los mecanismos que mantienen un número adecuado de los diferentes tipos de células en el cuerpo aún no se conocen bien. Sin embargo, los experimentos han demostrado al menos tres formas en las que se puede controlar el crecimiento. Primero, el crecimiento a menudo está controlado por *factores de crecimiento* que vienen de otros partes del cuerpo. Algunos de estos factores de crecimiento circulan en la sangre, pero otros se originan en los tejidos adyacentes. Por ejemplo, las células epiteliales de algunas glándulas, como el páncreas, no crecen sin un factor de crecimiento del tejido conectivo subyacente de la glándula. En segundo lugar, la mayoría de las células normales dejan de crecer cuando se han quedado sin espacio para crecer. Este fenómeno ocurre cuando las células crecen en cultivo de tejidos; las células crecen hasta que entran en contacto con un objeto sólido y luego se detiene el crecimiento. En tercer lugar, las células que crecen en cultivo de tejidos a menudo dejan de crecer cuando se permite que se acumulen pequeñas cantidades de sus propias secreciones en el medio de cultivo. Este mecanismo también podría proporcionar un medio para el control del crecimiento por retroalimentación negativa.

Los telómeros previenen la degradación de los cromosomas. A *telómero* es una región de secuencias repetitivas de nucleótidos ubicada en cada extremo de una cromátida (**Figura 3-16**). Los telómeros sirven como tapas protectoras que evitan que el cromosoma se deteriore durante la división celular. Durante la división celular, una pequeña pieza de ARN "cebador" se adhiere a la cadena de ADN para iniciar la replicación. Sin embargo, debido a que el cebador no se adhiere al final de la cadena de ADN, a la copia le falta una pequeña sección del ADN. Con cada división celular, el ADN copiado pierde nucleótidos adicionales de la región de los telómeros. Por tanto, las secuencias de nucleótidos proporcionadas por los telómeros evitan la degradación de genes cerca de los extremos de los cromosomas. Sin telómeros, los genomas perderían información progresivamente y se truncarían después de cada división celular. Por tanto, los telómeros pueden considerarse tampones cromosómicos desechables que ayudan a mantener la estabilidad de los genes, pero que se consumen gradualmente durante las divisiones celulares repetidas.

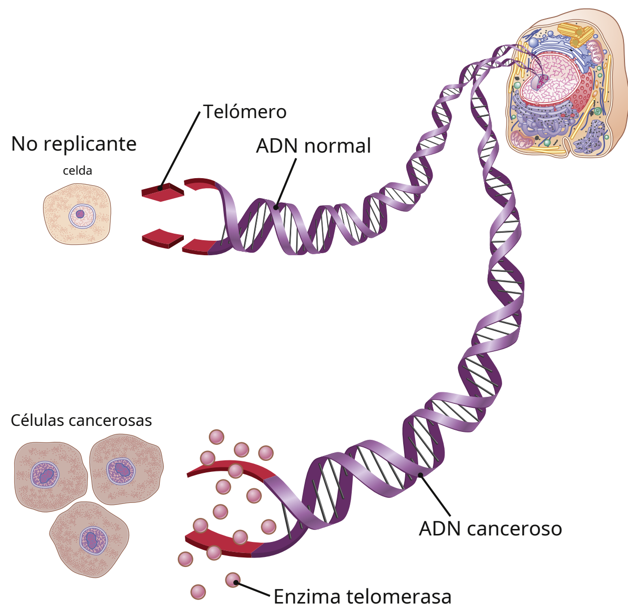


Figura 3-16. Control de la replicación celular por telómeros y telomerasa. Los cromosomas de las células están cubiertos por telómeros que, en ausencia de actividad de la telomerasa, se acortan con cada división celular hasta que la célula deja de replicarse. Por lo tanto, la mayoría de las células del cuerpo no pueden replicarse indefinidamente. En las células cancerosas, la telomerasa se activa y la longitud de los telómeros se mantiene para que las células continúen replicándose incontrolablemente.

Cada vez que una célula se divide, una persona promedio pierde de 30 a 200 pares de bases de los extremos de los telómeros de esa célula. En las células sanguíneas humanas, la longitud de los telómeros varía desde 8000 pares de bases al nacer hasta tan solo 1500 en las personas mayores. Finalmente, cuando los telómeros se acortan a una longitud crítica, los cromosomas se vuelven inestables y las células mueren. Se cree que este proceso de acortamiento de los telómeros es una razón importante de algunos de los cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento. La erosión de los telómeros también puede ocurrir como resultado de enfermedades, especialmente aquellas asociadas con el estrés oxidativo y la inflamación.

En algunas células, como las células madre de la médula ósea o la piel que deben reponerse a lo largo de la vida, o las células germinales de los ovarios y los testículos, la enzima *telomerasa* agrega bases a los extremos de los telómeros para que se puedan producir muchas más generaciones de células. Sin embargo, la actividad de la telomerasa suele ser baja en la mayoría de las células del cuerpo y, después de muchas generaciones, las células descendientes heredarán los cromosomas defectuosos, se convertirán en*senescente,* y dejar de dividir. Este proceso de acortamiento de los telómeros es importante para regular la proliferación celular y mantener la estabilidad genética. En las células cancerosas, la actividad de la telomerasa se activa de forma anormal, por lo que se mantiene la longitud de los telómeros, lo que hace posible que las células se repliquen una y otra vez sin control (ver**Figura 3-16**). Por tanto, algunos científicos han propuesto que el acortamiento de los telómeros nos protege del cáncer y otras enfermedades proliferativas.

Regulación del tamaño celular. El tamaño de la célula está determinado casi en su totalidad por la cantidad de ADN funcional en el núcleo. Si no se produce la replicación del ADN, la célula crece hasta cierto tamaño y luego permanece en ese tamaño. Por el contrario, el uso de la sustancia química*colchicina* permite prevenir la formación del huso mitótico y por tanto prevenir la mitosis, aunque continúe la replicación del ADN. En este caso, el núcleo contiene cantidades mucho mayores de ADN de lo que normalmente contiene, y la célula crece proporcionalmente más. Se supone que este crecimiento celular es el resultado de una mayor producción de ARN y proteínas celulares, que, a su vez, hacen que la célula crezca.

DIFERENCIACIÓN CELULAR

Una característica especial del crecimiento celular y la división celular es *diferenciación celular,* que se refiere a cambios en las propiedades físicas y funcionales de las células a medida que proliferan en el embrión para formar las diferentes estructuras y órganos del cuerpo. La siguiente descripción de un experimento especialmente interesante ayuda a explicar estos procesos.

Cuando el núcleo de una célula de la mucosa intestinal de una rana se implanta quirúrgicamente en un óvulo de rana del que se extrajo el ovumnúcleo original, el resultado suele ser la formación de una rana normal. Este experimento demuestra que incluso la célula de la mucosa intestinal, que es una célula bien diferenciada, lleva toda la información genética necesaria para el desarrollo de todas las estructuras requeridas en el cuerpo de la rana.

Por lo tanto, ha quedado claro que la diferenciación no se debe a la pérdida de genes sino a la represión selectiva de diferentes promotores de genes. De hecho, las micrografías electrónicas sugieren que algunos segmentos de las hélices de ADN que se enrollan alrededor de los núcleos de histonas se condensan tanto que ya no se desenrollan para formar moléculas de ARN. Una explicación para esto es la siguiente. Se ha supuesto que el genoma celular comienza en una cierta etapa de diferenciación celular para producir un regulador *proteína* que reprime para siempre a un grupo selecto de genes. Por lo tanto, los genes reprimidos nunca vuelven a funcionar. Independientemente del mecanismo, las células humanas maduras producen cada una un máximo de aproximadamente 8000 a 10,000 proteínas en lugar de las potenciales 20,000 a 25.000 o más que se producirían si todos los genes estuvieran activos.

Los experimentos embriológicos han demostrado que determinadas células de un embrión controlan la diferenciación de las células adyacentes. Por ejemplo, el *cordamesodermo primordial* se llama el *organizador principal* del embrión porque forma un foco alrededor del cual se desarrolla el resto del embrión. Se diferencia en un*eje mesodérmico* que contiene segmentados *somitas* y, como resultado de *inducciones* en los tejidos circundantes, provoca la formación de esencialmente todos los órganos del cuerpo.

Otro caso de inducción ocurre cuando las vesículas del ojo en desarrollo entran en contacto con el ectodermo de la cabeza y hacen que el ectodermo se espese y se convierta en una placa del cristalino que se pliega hacia adentro para formar el cristalino del ojo. Por lo tanto, una gran parte del embrión se desarrolla como resultado de tales inducciones, con una parte del cuerpo afectando a otra parte y esta parte afectando a otras partes.

Por lo tanto, aunque nuestra comprensión de la diferenciación celular todavía es confusa, somos conscientes de muchos mecanismos de control mediante los cuales la diferenciación *podría* ocurrir.

APOPTOSIS: MUERTE CELULAR PROGRAMADA

Los muchos billones de células del cuerpo son miembros de una comunidad altamente organizada en la que el número total de células se regula no solo controlando la tasa de división celular, sino también controlando la tasa de muerte celular. Cuando las células ya no son necesarias o se convierten en una amenaza para el organismo, sufren un suicidio.*muerte celular programada,* o *apoptosis.* Este proceso involucra una cascada proteolítica específica que hace que la célula se contraiga y condense, desmonte su citoesqueleto y altere su superficie celular para que una célula fagocítica vecina, como un macrófago, pueda adherirse a la membrana celular y digerir la célula.

En contraste con la muerte programada, las células que mueren como resultado de una lesión aguda generalmente se hinchan y revientan debido a la pérdida de la integridad de la membrana celular, un proceso llamado célula. *necrosis.* Las células necróticas pueden derramar su contenido, causando inflamación y daño a las células vecinas. La apoptosis, sin embargo, es una muerte celular ordenada que da como resultado el desensamblaje y la fagocitosis de la célula antes de que ocurra cualquier fuga de su contenido, y las células vecinas generalmente permanecen sanas.

La apoptosis se inicia mediante la activación de una familia de proteasas llamada *caspasas*, que son enzimas que se sintetizan y almacenan en la célula como inactivas *procaspasas*. Los mecanismos de activación de las caspasas son complejos pero, una vez activadas, las enzimas escinden y activan otras procaspasas, desencadenando una cascada que descompone rápidamente las proteínas dentro de la célula. Así, la célula se desmantela y sus restos son digeridos rápidamente por las células fagocíticas vecinas.

Se produce una gran cantidad de apoptosis en los tejidos que se remodelan durante el desarrollo. Incluso en los seres humanos adultos, miles de millones de células mueren cada hora en tejidos como el intestino y la médula ósea y son reemplazadas por nuevas células. Sin embargo, la muerte celular programada normalmente se equilibra con la formación de nuevas células en adultos sanos. De lo contrario, los tejidos del cuerpo se encogerían o crecerían excesivamente. Las anomalías de la apoptosis pueden desempeñar un papel clave en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, así como en el cáncer y los trastornos autoinmunes. Algunos fármacos que se han utilizado con éxito para la quimioterapia parecen inducir la apoptosis en las células cancerosas.

CÁNCER

El cáncer puede ser causado por *mutación* o por alguna otra *activación anormal* de genes celulares que controlan el crecimiento celular y la mitosis celular. *Protooncogenes* son genes normales que codifican varias proteínas que controlan la adhesión, el crecimiento y la división celular. Si mutan o se activan excesivamente, los protooncogenes pueden volverse anormales *oncogenes* capaz de causar cáncer*.* Se han descubierto hasta 100 oncogenes diferentes en cánceres humanos.

También están presentes en todas las células *antioncogenes,* también llamado *genes supresores de tumores*, que suprimen la activación de oncogenes específicos. Por lo tanto, la pérdida o inactivación de antioncogenes puede permitir la activación de oncogenes que conducen al cáncer.

Por varias razones, solo una pequeña fracción de las células que mutan en el cuerpo conducen al cáncer:

- Primero, la mayoría de las células mutadas tienen menos capacidad de supervivencia que las células normales y simplemente mueren.
- En segundo lugar, solo unas pocas de las células mutadas que sobreviven se vuelven cancerosas porque la mayoría de las células mutadas todavía tienen controles de retroalimentación normales que previenen el crecimiento excesivo.
- En tercer lugar, las células potencialmente cancerosas a menudo son destruidas por el sistema inmunológico del cuerpo antes de que se conviertan en cáncer.

La mayoría de las células mutadas forman proteínas anormales dentro de sus cuerpos celulares debido a sus genes alterados, y estas proteínas activan el sistema inmunológico del cuerpo, lo que hace que forme anticuerpos o linfocitos sensibilizados que reaccionan contra las células cancerosas, destruyéndolas. En las personas cuyo sistema inmunológico ha sido suprimido, como en las personas que toman medicamentos inmunosupresores después de un trasplante de riñón o corazón, la probabilidad de que se desarrolle un cáncer se multiplica por cinco.

- En cuarto lugar, generalmente se requiere la presencia simultánea de varios oncogenes activados diferentes para causar un cáncer. Por ejemplo, uno de esos genes podría promover la reproducción rápida de una línea celular, pero no se produce cáncer porque otro gen mutante no está presente simultáneamente para formar los vasos sanguíneos necesarios.

¿Qué es lo que causa la alteración de los genes? Teniendo en cuenta que cada año se forman muchos billones de nuevas células en los seres humanos, una mejor pregunta podría ser preguntarse por qué no todos nosotros desarrollamos millones o miles de millones de células cancerosas mutantes. La respuesta es la increíble precisión con la que las hebras cromosómicas de ADN se replican en cada célula antes de que se produzca la mitosis, junto con el proceso de corrección de pruebas que corta y repara cualquier hebra de ADN anormal antes de que se permita que proceda el proceso mitótico. Sin embargo, a pesar de estas precauciones celulares heredadas, probablemente una célula recién formada de cada pocos millones todavía tenga características mutantes significativas.

Por lo tanto, el azar solo es todo lo que se requiere para que se produzcan mutaciones, por lo que podemos suponer que una gran cantidad de cánceres son simplemente el resultado de una ocurrencia desafortunada. Sin embargo, la probabilidad de mutaciones puede aumentar considerablemente cuando una persona está expuesta a ciertos factores químicos, físicos o biológicos, incluidos los siguientes:

1. *Radiación ionizante,* como los rayos X, los rayos gamma, la radiación de partículas de sustancias radiactivas e incluso la luz ultravioleta, pueden predisponer a las personas al cáncer. Los iones que se forman en las células de los tejidos bajo la influencia de dicha radiación son altamente reactivos y pueden romper cadenas de ADN, provocando muchas mutaciones.

2. *Sustancias químicas* de ciertos tipos también pueden causar mutaciones. Hace mucho tiempo se descubrió que es probable que varios derivados del colorante de anilina causen cáncer y, por lo tanto, los trabajadores de las plantas químicas que producen tales sustancias, si no están protegidos, tienen una predisposición especial al cáncer. Las sustancias químicas que pueden provocar mutaciones se denominan*carcinógenos.* Los carcinógenos que actualmente causan el mayor número de muertes son los del humo del cigarrillo. Estos carcinógenos causan más del 30% de todas las muertes por cáncer y al menos el 85% de las muertes por cáncer de pulmón.

3. *Irritantes físicos* también puede provocar cáncer, como la abrasión continua de las paredes del tracto intestinal por algunos tipos de alimentos. El daño a los tejidos conduce a un rápido reemplazo mitótico de las células; cuanto más rápida sea la mitosis, mayor será la posibilidad de mutación.
4. *Tendencia hereditaria* al cáncer ocurre en algunas familias. Esta tendencia hereditaria se debe al hecho de que la mayoría de los cánceres no requieren una mutación, sino dos o más mutaciones antes de que ocurra el cáncer. En las familias que están particularmente predispuestas al cáncer, se presume que uno o más genes cancerosos ya están

mutado en el genoma heredado. Por lo tanto, deben producirse muchas menos mutaciones adicionales en dichos miembros de la familia antes de que el cáncer comience a crecer.

5. *Ciertos tipos de oncovirus.* puede causar varios tipos de cáncer. Algunos ejemplos de virus asociados con cánceres en humanos incluyen*virus del papiloma humano* (VPH), *virus de la hepatitis B y de la hepatitis C,* Virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la leucemia de células T humanas, virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV) y poliomavirus de células de Merkel. Aunque los mecanismos por los cuales los oncovirus causan cáncer no se comprenden completamente, existen al menos dos formas posibles. En el caso de los virus de ADN, la cadena de ADN del virus puede insertarse directamente en uno de los cromosomas, provocando así una mutación que conduce al cáncer. En el caso de los virus de ARN, algunos de estos virus llevan consigo una enzima llamada*la transcriptasa inversa* que hace que el ADN se transcriba a partir del ARN. El ADN transcrito luego se inserta en el genoma de la célula animal, lo que lleva al cáncer.

Característica invasiva de la célula cancerosa. Las principales diferencias entre una célula cancerosa y una célula normal son las siguientes:

1. La célula cancerosa no respeta los límites de crecimiento celular habituales porque estas células presumiblemente no requieren todos los mismos factores de crecimiento que son necesarios para provocar el crecimiento de células normales.
2. Las células cancerosas suelen ser mucho menos adhesivas entre sí que las células normales. Por lo tanto, tienden a vagar por los tejidos, ingresar al torrente sanguíneo y ser transportados por todo el cuerpo, donde forman nidi para numerosos crecimientos cancerosos nuevos.
3. Algunos cánceres también producen *factores angiogénicos* que hacen que muchos vasos sanguíneos nuevos crezcan hacia el cáncer, proporcionando así los nutrientes necesarios para el crecimiento del cáncer.

¿Por qué matan las células cancerosas? El tejido canceroso compite con los tejidos normales por los nutrientes. Debido a que las células cancerosas continúan proliferando indefinidamente, y su número se multiplica todos los días, las células cancerosas pronto exigen esencialmente toda la nutrición disponible para el cuerpo o para una parte esencial del cuerpo. Como resultado, los tejidos normales soportan gradualmente la muerte nutritiva.

Algunos cánceres causan alteraciones de las funciones de órganos vitales. Por ejemplo, un cáncer de pulmón podría reemplazar el tejido sano en la medida en que los pulmones no puedan absorber suficiente oxígeno para mantener los tejidos en el resto del cuerpo.

Bibliografía

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Biología molecular de la célula, 6ª ed. Nueva York: Garland Science 2014.

Armanios M: Telómeros y enfermedades relacionadas con la edad: cómo la biología de los telómeros informa los paradigmas clínicos. J Clin Invest 123: 996, 2013. Bickmore WA, van Steensel B: Arquitectura del genoma: organización del dominio de los cromosomas en interfase. Cell 152: 1270, 2013. Calcinotto A, Kohli J, Zagato E, Pellegrini L, Demaria M, Alimonti A: Senescencia celular: envejecimiento, cáncer y lesiones. Physiol Rev 99: 1047-1078, 2019.

Clift D, Schuh M: Reinicio de la vida: fertilización y transición de la meiosis a la mitosis. Nat Rev Mol Cell Biol 14: 549, 2013.

Coppola CJ, C Ramaker R, Mendenhall EM: Identificación y función de potenciadores en el genoma humano. Hum Mol Genet 25 (R2): R190-R197, 2016.

Feinberg AP: El papel clave de la epigenética en la prevención y mitigación de enfermedades humanas. N Engl J Med 378: 1323-1334, 2018.

Fyodorov DV, Zhou BR, Skoultchi AI, Bai Y: roles emergentes de las histonas enlazadoras en la regulación de la estructura y función de la cromatina. Nat Rev Mol Cell Biol 19: 192-206, 2018.

Haberle V, Stark A: promotores del núcleo eucariota y la base funcional del inicio de la transcripción. Nat Rev Mol Cell Biol 19: 621-637, 2018.

Kaushik S, Cuervo AM: La mayoría de edad de la autofagia mediada por acompañantes. Nat Rev Mol Cell Biol 19: 365-381, 2018.

Krump NA, You J: Mecanismos moleculares de la oncogénesis viral en humanos. Nat Rev Microbiol 16: 684-698, 2018.

Leidal AM, Levine B, Debnath J: Autofagia y biología celular de las enfermedades relacionadas con la edad. Nat Cell Biol 20: 1338-1348, 2018. Maciejowski J, de Lange T: Telómeros en el cáncer: supresión tumoral e inestabilidad del genoma. Nat Rev Mol Cell Biol 18: 175-186, 2017.

McKinley KL, Cheeseman IM: La base molecular de la identidad y función del centrómero. Nat Rev Mol Cell Biol 17: 16-29, 2016. Monk D, Mackay DJG, Eggermann T, Maher ER, Riccio A: Trastornos de la impronta genómica: lecciones sobre cómo interactúan el genoma, el epigenoma y el medio ambiente. Nat Rev Genet 10: 235, 2019.

Müller S, Almouzni G: Dinámica de la cromatina durante el ciclo celular en los centrómeros. Nat Rev Genet 18: 192-208, 2017.

Nigg EA, Holland AJ: Una vez y solo una vez: mecanismos de duplicación de centriolos y su desregulación en la enfermedad. Nat Rev Mol Cell Biol 19: 297-312, 2018.

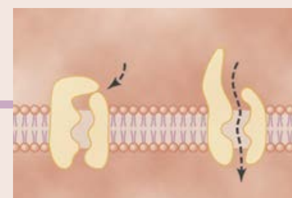
Palozola KC, Lerner J, Zaret KS: Un paradigma cambiante de la propagación de la memoria transcripcional a través de la mitosis. Nat Rev Mol Cell Biol 20: 55-64, 2019.

Perez MF, Lehner B: Herencia epigenética intergeneracional y transgeneracional en animales. Nat Cell Biol 21: 143, 2019.

Prosser SL, Pelletier L: Montaje del huso mitótico en células animales: un fino acto de equilibrio. Nat Rev Mol Cell Biol 18: 187-201, 2017.

Schmid M, Jensen TH. Controlar los niveles de ARN nuclear. Nat Rev Genet 19: 518-529, 2018.

Treiber T, Treiber N, Meister G: Regulación de la biogénesis de microARN y su diafonía con otras vías celulares. Nat Rev Mol Cell Biol 20: 5-20, 2019.



CAPÍTULO 4

Transporte de sustancias a través de la célula Membranas

Figura 4-1 enumera las concentraciones aproximadas de electrolitos importantes y otras sustancias en el *Fluido extracelular* y *líquido intracelular.* Tenga en cuenta que el líquido extracelular contiene una gran cantidad de *sodio* pero solo una pequeña cantidad de *potasio.* Lo contrario ocurre con el líquido intracelular. Además, el líquido extracelular contiene una gran cantidad de *cloruro* iones, mientras que el líquido intracelular contiene muy pocos de estos iones. Sin embargo, las concentraciones de *fosfatos* y *proteinas* en el líquido intracelular son considerablemente mayores que las del líquido extracelular. Estas diferencias son extremadamente importantes para la vida de la célula. El propósito de este capítulo es explicar cómo las diferencias son provocadas por la membrana celular. Mecanismos de transporte.

EXTRACELULAR LÍQUIDO — INTRACELULAR LÍQUIDO

N / A^{+} --------------- 142 mEq / L --------- 10 mEq / LK^{+}
----------------- 4 mEq / L ------------ 140 mEq / L Ca^{2+}
-------------- 2,4 mEq / L ---------- 0,0001 mEq / L Mg^{2+}
-------------- 1,2 mEq / L ---------- 58 mEq / L Cl^{-}
---------------- 103 mEq / L --------- 4 mEq / L
HCO$_3$ ------------ 24 mEq / L ----------- 10 mEq / L
Fosfatos ----- 4 mEq / L ------------- 75 mEq / L
ASI QUE$_4$ -------------- 1 mEq / L ------------- 2 mEq / L
Glucosa --------- 90 mg / dl ----------- 0 a 20 mg / dl
Aminoácidos ---- 30 mg / dl ------------ 200 mg / dl?

Colesterol
Fosfolípidos } 0,5 g / dl -------------- 2 a 95 g / dl
Grasa neutra

correos$_2$ --------------- 35 mm Hg --------- 20 mm Hg?
PCO$_2$ ------------- 46 mm Hg --------- 50 mm Hg? pH
----------------- 7,4 ------------------- 7,0
Proteínas ---------- 2 g / dl ---------------- 16 g / dl
(5 mEq / L) (40 mEq / L)

Figura 4-1. Composiciones químicas de fluidos extracelulares e intracelulares. Los signos de interrogación indican que se desconocen los valores precisos del líquido intracelular. los *línea roja* indica la membrana celular.

LA MEMBRANA CELULAR ES UN BILAYER LÍPIDO CON PROTEÍNAS DE TRANSPORTE DE LA MEMBRANA CELULAR

La estructura de la membrana que cubre el exterior de cada célula del cuerpo se analiza en Capitulo 2 e ilustrado en **Figura 2-3** y **Figura 4-2**. Esta membrana consta casi en su totalidad de un *bicapa lipídica* con un gran número de moléculas de proteína en el lípido, muchas de las cuales penetran completamente a través de la membrana.

La bicapa lipídica no es miscible con el líquido extracelular o el líquido intracelular. Por tanto, constituye una barrera contra el movimiento de moléculas de agua y sustancias solubles en agua entre los compartimentos de líquido extracelular e intracelular. Sin embargo, como se muestra en **Figura 4-2** por la flecha más a la izquierda, las sustancias liposolubles pueden difundirse directamente a través de la sustancia lipídica.

Las moléculas de proteína de membrana interrumpen la continuidad de la bicapa lipídica, constituyendo una vía alternativa a través de la membrana celular. Muchas de estas proteínas penetrantes pueden funcionar como *proteínas de transporte.* Algunas proteínas tienen espacios acuosos a lo largo de la molécula y permiten el libre movimiento del agua, así como de iones o moléculas seleccionados; estas proteínas se llaman *proteínas de canal.* Otras proteínas, llamadas *proteínas portadoras,* se unen con moléculas o iones que deben ser transportados, y los cambios conformacionales en las moléculas de proteína luego mueven las sustancias a través de los intersticios de la proteína hacia el

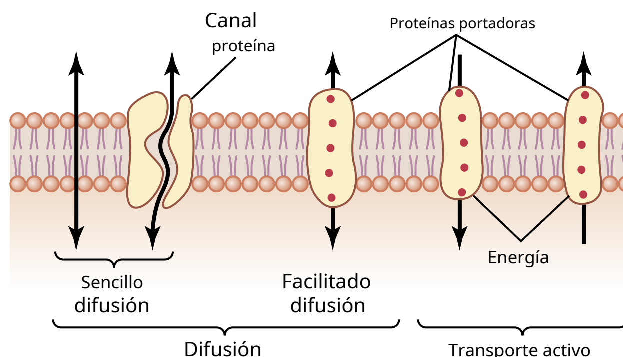


Figura 4-2. Vías de transporte a través de la membrana celular y los mecanismos básicos de transporte.

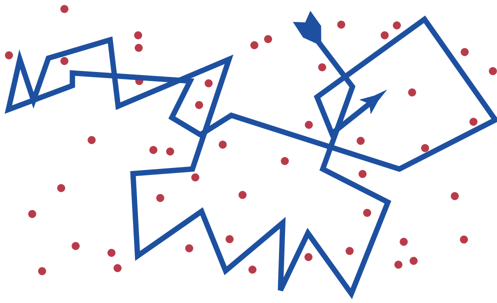


Figura 4-3. Difusión de una molécula de fluido durante una milésima de segundo.

otro lado de la membrana. Las proteínas de canal y las proteínas transportadoras suelen ser selectivas para los tipos de moléculas o iones que pueden atravesar la membrana.

"Difusión" frente a "transporte activo". El transporte a través de la membrana celular, ya sea directamente a través de la bicapa lipídica o a través de las proteínas, se produce mediante uno de dos procesos básicos: *difusión* o *transporte activo.*

Aunque existen muchas variaciones de estos mecanismos básicos, *difusión* significa movimiento molecular aleatorio de sustancias molécula a molécula, ya sea a través de espacios intermoleculares en la membrana o en combinación con una proteína transportadora. La energía que causa la difusión es la energía del movimiento cinético normal de la materia.

A diferencia de, *transporte activo* significa el movimiento de iones u otras sustancias a través de la membrana en combinación con una proteína transportadora de tal manera que la proteína transportadora hace que la sustancia se mueva contra un gradiente de energía, como de un estado de baja concentración a un estado de alta concentración. Este movimiento requiere una fuente de energía adicional además de la energía cinética. Más adelante en este capítulo se ofrece una explicación más detallada de la física y la química física básicas de estos dos procesos.

DIFUSIÓN

Todas las moléculas e iones de los fluidos corporales, incluidas las moléculas de agua y las sustancias disueltas, están en constante movimiento, y cada partícula se mueve por separado. El movimiento de estas partículas es lo que los físicos llaman "calor" - cuanto mayor es el movimiento, mayor es la temperatura - y el movimiento nunca cesa, excepto a la temperatura del cero absoluto. Cuando una molécula en movimiento, A, se acerca a una molécula estacionaria, B, las fuerzas electrostáticas y otras fuerzas nucleares de la molécula A repelen la molécula B, transfiriendo parte de la energía de movimiento de la molécula A a la molécula B. En consecuencia, la molécula B gana energía cinética de movimiento. , mientras que la molécula A se ralentiza, perdiendo parte de su energía cinética. Como se muestra en**Figura 4-3**, una sola molécula en una solución rebota entre las otras moléculas, primero en una dirección, luego en otra, luego en otra, y así sucesivamente, rebotando aleatoriamente miles de veces por segundo. Este movimiento continuo de moléculas entre sí en líquidos o gases se llama*difusión.*

Los iones se difunden de la misma manera que las moléculas completas, e incluso las partículas coloides en suspensión se difunden de manera similar, excepto que los coloides se difunden mucho menos rápidamente que las sustancias moleculares debido a su gran tamaño.

DIFUSIÓN A TRAVÉS DE LA MEMBRANA CELULAR

La difusión a través de la membrana celular se divide en dos subtipos, llamados *difusión simple* y *difusión facilitada.* La difusión simple significa que el movimiento cinético de moléculas o iones ocurre a través de una abertura de la membrana o a través de espacios intermoleculares sin interacción con las proteínas transportadoras en la membrana. La tasa de difusión está determinada por la cantidad de sustancia disponible, la velocidad del movimiento cinético y el número y tamaño de las aberturas en la membrana a través de las cuales pueden moverse las moléculas o iones.

La difusión facilitada requiere la interacción de una proteína transportadora. La proteína transportadora ayuda al paso de moléculas o iones a través de la membrana al unirse químicamente con ellos y transportarlos a través de la membrana de esta forma.

La difusión simple puede ocurrir a través de la membrana celular por dos vías: (1) a través de los intersticios de la bicapa lipídica si la sustancia difusora es liposoluble; y (2) a través de canales acuosos que penetran completamente a través de algunas de las proteínas de transporte grandes, como se muestra a la izquierda en **Figura 4-2**.

Difusión de sustancias solubles en lípidos a través de la bicapa lipídica. los *solubilidad en lípidos* de una sustancia es un factor importante para determinar la rapidez con la que se difunde a través de la bicapa lipídica. Por ejemplo, las solubilidades en lípidos de oxígeno, nitrógeno, dióxido de carbono y alcoholes son altas, y todas estas sustancias pueden disolverse directamente en la bicapa lipídica y difundirse a través de la membrana celular de la misma manera que la difusión de solutos en agua ocurre en una solución acuosa. . La velocidad de difusión de cada una de estas sustancias a través de la membrana es directamente proporcional a su solubilidad en lípidos. De esta forma se pueden transportar cantidades especialmente grandes de oxígeno; por lo tanto, el oxígeno puede llegar al interior de la célula casi como si la membrana celular no existiera.

Difusión de agua y otras moléculas insolubles en lípidos a través de canales de proteínas. Aunque el agua es altamente insoluble en los lípidos de la membrana, pasa fácilmente a través de los canales en las moléculas de proteína que penetran por toda la membrana. Muchas de las membranas celulares del cuerpo contienen "poros" de proteínas llamados*acuaporinas* que permiten selectivamente el paso rápido del agua a través de la membrana. Las acuaporinas son altamente especializadas y existen al menos 13 tipos diferentes en varias células de mamíferos.

La rapidez con la que las moléculas de agua pueden difundirse a través de la mayoría de las membranas celulares es asombrosa. Por ejemplo, la cantidad total de agua que se difunde en cada dirección.

a través de la membrana de los glóbulos rojos durante cada segundo es aproximadamente 100 veces mayor que el volumen del glóbulo rojo.

Otras moléculas insolubles en lípidos pueden atravesar los canales de los poros de las proteínas de la misma manera que las moléculas de agua si son solubles en agua y lo suficientemente pequeñas. Sin embargo, a medida que se hacen más grandes, su penetración disminuye rápidamente. Por ejemplo, el diámetro de la molécula de urea es solo un 20% mayor que el del agua, sin embargo, su penetración a través de los poros de la membrana celular es aproximadamente 1000 veces menor que la del agua. Aun así, dada la asombrosa velocidad de penetración del agua, esta cantidad de urea todavía permite el transporte rápido de urea a través de la membrana en cuestión de minutos.

DIFUSIÓN A TRAVÉS DE POROS Y CANALES DE PROTEÍNA: PERMEABILIDAD SELECTIVA Y "PUERTA" DE CANALES

Las reconstrucciones tridimensionales computarizadas de los poros y canales de las proteínas han demostrado vías tubulares desde el líquido extracelular hasta el intracelular. Por lo tanto, las sustancias pueden moverse por simple difusión directamente a lo largo de estos poros y canales de un lado de la membrana al otro.

Los poros están compuestos de proteínas integrales de la membrana celular que forman tubos abiertos a través de la membrana y siempre están abiertos. Sin embargo, el diámetro de un poro y sus cargas eléctricas proporcionan una selectividad que permite el paso de sólo ciertas moléculas. Por ejemplo,*acuaporinas* permiten el paso rápido del agua a través de las membranas celulares pero excluyen otras moléculas. Las acuaporinas tienen un poro estrecho que permite que las moléculas de agua se difundan a través de la membrana en una sola fila. El poro se abre para permitir el paso de los iones hidratados. Como se discutió en los Capítulos 28 y 76, la densidad de algunas acuaporinas (p. Ej., Acuaporina-2) en las membranas celulares no es estática sino que se altera en diferentes condiciones fisiológicas.

Los canales de proteínas se distinguen por dos características importantes: (1) a menudo son *selectivamente permeable* a ciertas sustancias; y (2) muchos de los canales pueden ser abiertos o cerrados por*puertas* que están regulados por señales eléctricas *(canales controlados por voltaje)* o sustancias químicas que se unen a las proteínas del canal *(canales activados por ligando).*
Por lo tanto, los canales iónicos son estructuras dinámicas flexibles y los cambios conformacionales sutiles influyen en la selección de los iones y la activación.

Permeabilidad selectiva de los canales de proteínas. Muchos canales de proteínas son altamente selectivos para el transporte de uno o más iones o moléculas específicos. Esta selectividad resulta de características específicas del canal, como su diámetro, forma y la naturaleza de las cargas eléctricas y enlaces químicos a lo largo de sus superficies internas.

Canales de potasio permiten el paso de iones potasio a través de la membrana celular aproximadamente 1000 veces más fácilmente de lo que permiten el paso de iones sodio. Este alto grado de selectividad no puede explicarse completamente por la

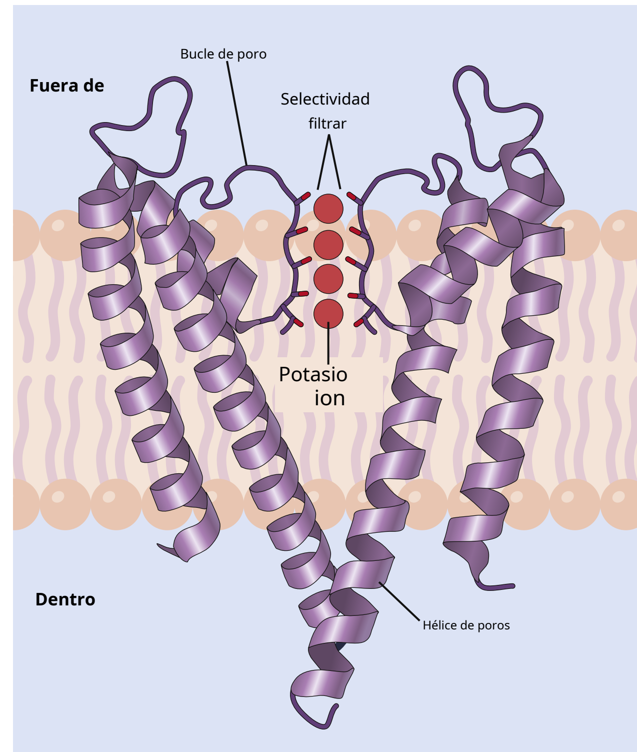


Figura 4-4. La estructura de un canal de potasio. El canal está compuesto por cuatro subunidades (de las cuales solo se muestran dos), cada una con dos hélices transmembrana. Se forma un filtro de selectividad estrecho a partir de los bucles de poros, y los oxígenos de carbonilo se alinean en las paredes del filtro de selectividad, formando sitios para la unión transitoria de iones de potasio deshidratados. La interacción de los iones de potasio con carbonil oxígenos hace que los iones de potasio desprendan sus moléculas de agua unidas, permitiendo que los iones de potasio deshidratados pasen a través del poro.

diámetros moleculares de los iones porque los iones de potasio son ligeramente más grandes que los iones de sodio. Usando cristalografía de rayos X, se encontró que los canales de potasio tenían un *estructura tetramérica* que consta de cuatro subunidades de proteínas idénticas que rodean un poro central (**Figura 4-4**). En la parte superior del poro del canal se encuentran*bucles de poros* que forman un estrecho *filtro de selectividad.* El revestimiento del filtro de selectividad está *oxígenos de carbonilo.* Cuando los iones de potasio hidratados entran en el filtro de selectividad, interactúan con los carbonil oxígenos y eliminan la mayor parte de sus moléculas de agua unidas, lo que permite que los iones de potasio deshidratados pasen a través del canal. Sin embargo, los oxígenos de carbonilo están demasiado separados para permitirles interactuar estrechamente con los iones de sodio más pequeños, que por lo tanto son excluidos de manera efectiva por el filtro de selectividad de pasar a través del poro.

Se cree que diferentes filtros de selectividad para los diversos canales iónicos determinan, en gran parte, la especificidad de varios canales para cationes o aniones o para iones particulares, como el sodio (Na^+), potasio (K^+) y calcio (Ca^{2+}), que acceden a los canales.

Uno de los canales de proteínas más importantes, el *canal de sodio,* tiene solo 0,3 a 0,5 nanómetros de diámetro, pero la capacidad de los canales de sodio para discriminar los iones de sodio entre otros iones competidores en los fluidos circundantes es crucial para la función celular adecuada.

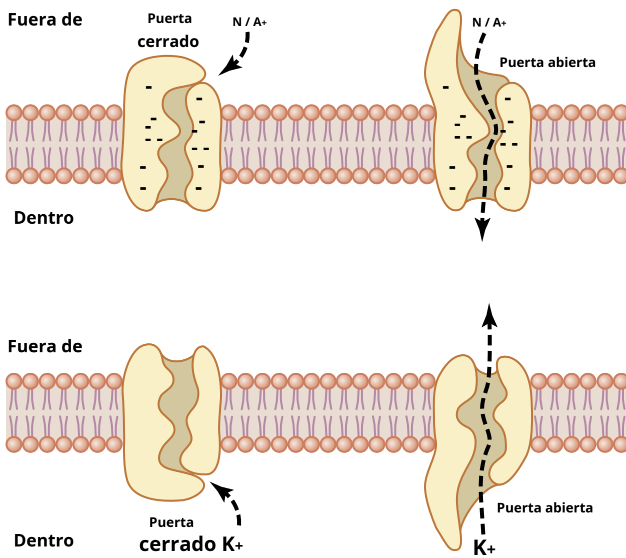


Figura 4-5. Transporte de iones de sodio y potasio a través de canales de proteínas. También se muestran cambios conformacionales en las moléculas de proteína para abrir o cerrar las "puertas" que protegen los canales.

La parte más estrecha del poro abierto del canal de sodio, el *filtro de selectividad*, está forrado con *fuertemente cargado negativamente* residuos de aminoácidos, como se muestra en el panel superior de **Figura 4-5**. Estas fuertes cargas negativas pueden tirar pequeñas*deshidratado* iones de sodio lejos de sus moléculas de agua hidratante hacia estos canales, aunque no es necesario que los iones estén completamente deshidratados para pasar a través de los canales. Una vez en el canal, los iones de sodio se difunden en cualquier dirección de acuerdo con las leyes habituales de difusión. Por tanto, el canal de sodio es muy selectivo para el paso de iones de sodio.

Activación de canales de proteínas. La apertura de canales de proteínas proporciona un medio para controlar la permeabilidad iónica de los canales. Este mecanismo se muestra en ambos paneles de **Figura 4-5** para la activación selectiva de iones de sodio y potasio. Se cree que algunas de las puertas son extensiones en forma de gatel de la molécula de la proteína de transporte, que pueden cerrar la abertura del canal o pueden alejarse de la abertura mediante un cambio conformacional en la forma de la molécula de proteína.

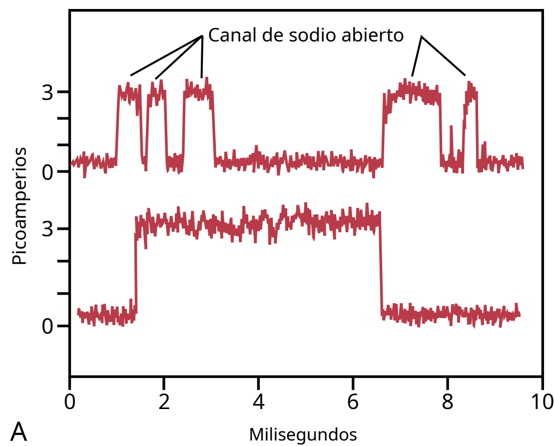
La apertura y el cierre de las puertas se controlan de dos formas principales:

1. *Puerta de voltaje.* En el caso de la puerta de voltaje, la conformación molecular de la puerta o sus enlaces químicos responde al potencial eléctrico a través de la membrana celular. Por ejemplo, en el panel superior de **Figura 4-5**, una fuerte carga negativa en el interior de la membrana celular puede hacer que las compuertas de sodio externas permanezcan bien cerradas. Por el contrario, cuando el interior de la membrana pierde su carga negativa, estas compuertas se abren repentinamente y permiten que el sodio pase hacia adentro a través de los poros de sodio. Este proceso es el mecanismo básico para provocar potenciales de acción en los nervios que son responsables de las señales nerviosas. En el panel inferior de **Figura 4-5**, las compuertas de potasio se encuentran en los extremos intracelulares de los canales de potasio y se abren cuando el interior de la membrana celular se carga positivamente. La apertura de estas puertas es en parte responsable de terminar el potencial de acción, un proceso discutido enCapítulo 5.
2. *Puerta química (ligando).* Algún canal de proteínas Las puertas se abren mediante la unión de una sustancia química (un ligando) con la proteína, lo que provoca un cambio conformacional o de enlace químico en la molécula de proteína que abre o cierra la puerta. Uno de los casos más importantes de activación química es el efecto del neurotransmisor acetilcolina en la*receptor de acetilcolina* que sirve como un canal iónico controlado por ligando. La acetilcolina abre la puerta de este canal, proporcionando un poro con carga negativa de aproximadamente 0,65 nanómetros de diámetro que permite que pasen moléculas sin carga o iones positivos más pequeños que este diámetro. Esta puerta es sumamente importante para la transmisión de señales nerviosas de una célula nerviosa a otra (verCapítulo 46) y de las células nerviosas a las células musculares para provocar la contracción muscular (ver Capítulo 7).

Canales de estado abierto versus estado cerrado de canales con compuerta. **Figura 4-6*A*** muestra dos registros de corriente eléctrica que fluye a través de un solo canal de sodio cuando había un gradiente de potencial de aproximadamente 25 milivoltios a través de la membrana. Tenga en cuenta que el canal conduce la corriente en forma de todo o nada. Es decir, la compuerta del canal se abre y luego se cierra, y cada estado abierto dura solo una fracción de milisegundo, hasta varios milisegundos, lo que demuestra la rapidez con la que pueden ocurrir cambios durante la apertura y el cierre de las compuertas de proteínas. . Con un potencial de voltaje, el canal puede permanecer cerrado todo el tiempo o casi todo el tiempo, mientras que con otro voltaje, puede permanecer abierto todo el tiempo o la mayor parte del tiempo. A voltajes intermedios, como se muestra en la figura, las puertas tienden a abrirse y cerrarse de forma intermitente, lo que resulta en un flujo de corriente promedio en algún lugar entre el mínimo y el máximo.

Método de pinza de parche para registrar el flujo de corriente iónica a través de canales individuales. El método de pinza de parche para registrar el flujo de corriente iónica a través de canales de proteína individuales se ilustra en **Figura 4-6*B***. Una micropipeta con un diámetro de punta de solo 1 o 2 micrómetros se apoya contra el exterior de una membrana celular. Luego se aplica succión dentro de la pipeta para tirar de la membrana contra la punta de la pipeta, lo que crea un sello donde los bordes de la pipeta tocan la membrana celular. El resultado es un diminuto “parche” de membrana en la punta de la pipeta a través del cual se puede registrar el flujo de corriente eléctrica.

Alternativamente, como se muestra en la parte inferior derecha en **Figura 4-6*B***, el parche de membrana de células pequeñas al final de la pipeta se puede arrancar de la célula. La pipeta con su parche sellado se inserta luego en una solución libre, que



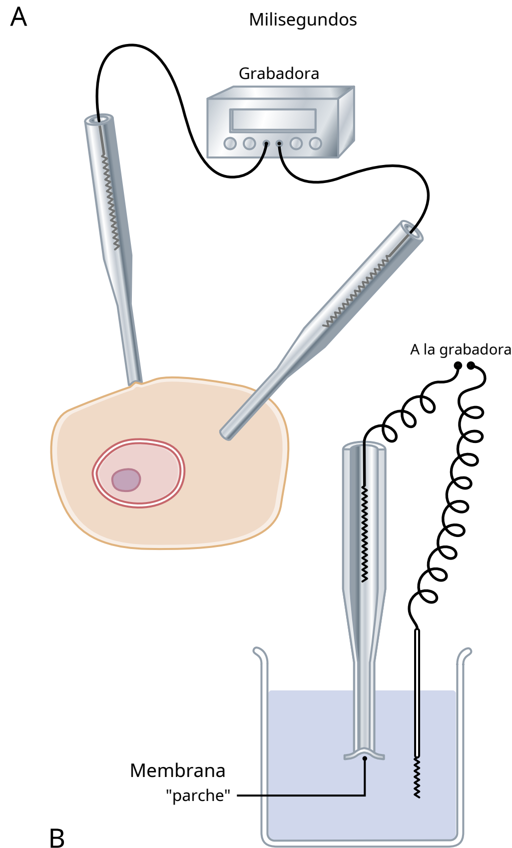


Figura 4-6. A, Registro del flujo de corriente a través de un solo canal de sodio activado por voltaje, demostrando el principio de todo o nada para la apertura y cierre del canal. **B**, Método de pinza de parche para registrar el flujo de corriente a través de un solo canal de proteínas. A la izquierda, la grabación se realiza a partir de un "parche" de una membrana celular viva. A la derecha, la grabación es de un parche de membrana que se ha desprendido de la célula.

permite que las concentraciones de iones tanto dentro de la micropipeta como en la solución exterior se modifiquen según se desee. Además, el voltaje entre los dos lados de la membrana se puede establecer, o "sujetar", a un voltaje dado.

Ha sido posible hacer tales parches lo suficientemente pequeños como para que solo se encuentre una proteína de un solo canal en el parche de membrana que se está estudiando. Al variar las concentraciones de diferentes iones, así como el voltaje a través de la membrana, se pueden determinar las características de transporte del canal único, junto con sus propiedades de activación.

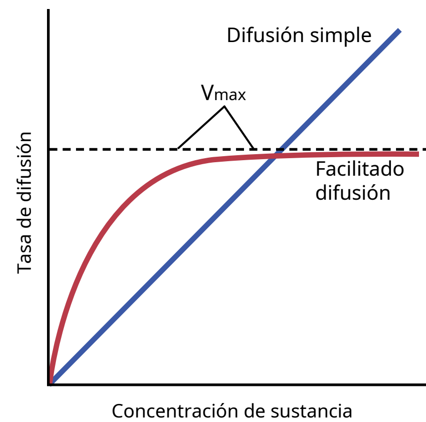


Figura 4-7. Efecto de la concentración de una sustancia sobre la velocidad de difusión a través de una membrana por difusión simple y difusión facilitada. Este gráfico muestra que la difusión facilitada se aproxima a un tasa máxima, llamada V_{max}.

LA DIFUSIÓN FACILITADA REQUIERE PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS DE MEMBRANA

La difusión facilitada también se llama *difusión mediada por portadores* porque una sustancia transportada de esta manera se difunde a través de la membrana con la ayuda de una proteína transportadora específica. Es decir, el transportista *facilita* difusión de la sustancia al otro lado.

La difusión facilitada se diferencia de la difusión simple de la siguiente manera importante. Aunque la tasa de difusión simple a través de un canal abierto aumenta proporcionalmente con la concentración de la sustancia que se difunde, en la difusión facilitada la tasa de difusión se acerca al máximo, llamado V_{max}, a medida que aumenta la concentración de la sustancia difusora. Esta diferencia entre difusión simple y facilitación La difusin clasificada se demuestra en **Figura 4-7**. La figura muestra que a medida que aumenta la concentración de la sustancia en difusión, la tasa de difusión simple continúa aumentando proporcionalmente pero, en el caso de la difusión facilitada, el La tasa de difusión no puede aumentar más que la V_{max} nivel.

¿Qué es lo que limita la tasa de difusión facilitada? A La respuesta probable es el mecanismo ilustrado en **Figura 4-8**. Esta figura muestra una proteína portadora con un poro lo suficientemente grande como para transportar una molécula específica a la mitad. También muestra un receptor de unión en el interior de la proteína transportadora. La molécula a transportar entra en el poro y se une. Luego, en una fracción de segundo, ocurre un cambio conformacional o químico en la proteína transportadora, de modo que el poro ahora se abre al lado opuesto de la membrana. Debido a que la fuerza de unión del receptor es débil, el movimiento térmico de la molécula adherida hace que se rompa y se libere en el lado opuesto de la membrana. La velocidad a la que las moléculas pueden ser transportadas por este mecanismo nunca puede ser mayor que la velocidad a la que la molécula de la proteína transportadora puede experimentar cambios entre sus dos estados. Sin embargo, tenga en cuenta específicamente

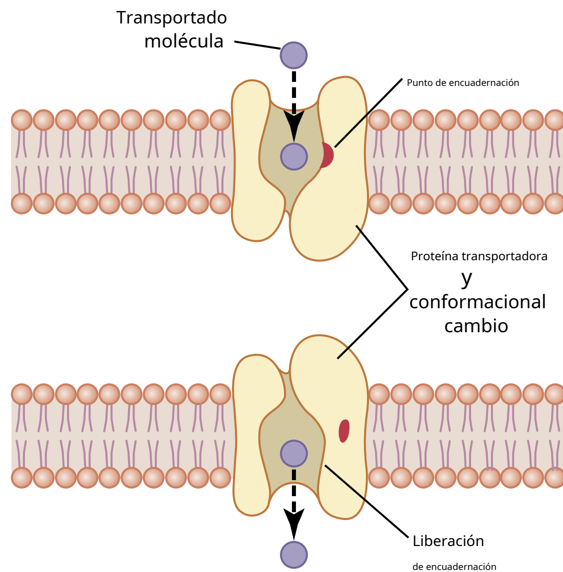


Figura 4-8. Mecanismo postulado de difusión facilitada.

Entre las muchas sustancias que atraviesan las membranas celulares por difusión facilitada se encuentran *glucosa* y la mayoria de los *aminoácidos.* En el caso de la glucosa, al menos 14 miembros de una familia de proteínas de membrana (llamadas *EXCESO*) que transportan moléculas de glucosa se han descubierto en varios tejidos. Algunas de estas proteínas GLUT transportan otros monosacáridos que tienen estructuras similares a las de la glucosa, incluidas la galactosa y la fructosa. Uno de ellos, el transportador de glucosa 4 (GLUT4), es activado por la insulina, que puede aumentar la velocidad de difusión facilitada de la glucosa hasta de 10 a 20 veces en los tejidos sensibles a la insulina. Este es el mecanismo principal por el cual la insulina controla el uso de glucosa en el cuerpo, como se analiza enCapitulo 79.

FACTORES QUE AFECTAN LA TASA DE DIFUSIÓN NETA

A estas alturas, es evidente que muchas sustancias pueden difundirse a través de la membrana celular. Lo que suele ser importante es el*neto* tasa de difusión de una sustancia en la dirección deseada. Esta tasa neta está determinada por varios factores.

La tasa de difusión neta es proporcional a la diferencia de concentración a través de una membrana. Figura 4-9*A* muestra una membrana celular con una alta concentración de una sustancia en el exterior y una baja concentración de una sustancia en el interior. La velocidad a la que se difunde la sustancia.*interior* es proporcional a la concentración de moléculas en el *fuera de* porque esta concentración determina cuántas moléculas golpean el exterior de la membrana cada segundo. Por el contrario, la velocidad a la que las moléculas se difunden*exterior* es proporcional a su concentración *dentro* la membrana. Por lo tanto, la tasa de difusión neta en la celda es proporcional a la concentración en el exterior.*menos* la concentración en el interior:

$$\text{Difusión neta} \propto (C_o - C_I)$$

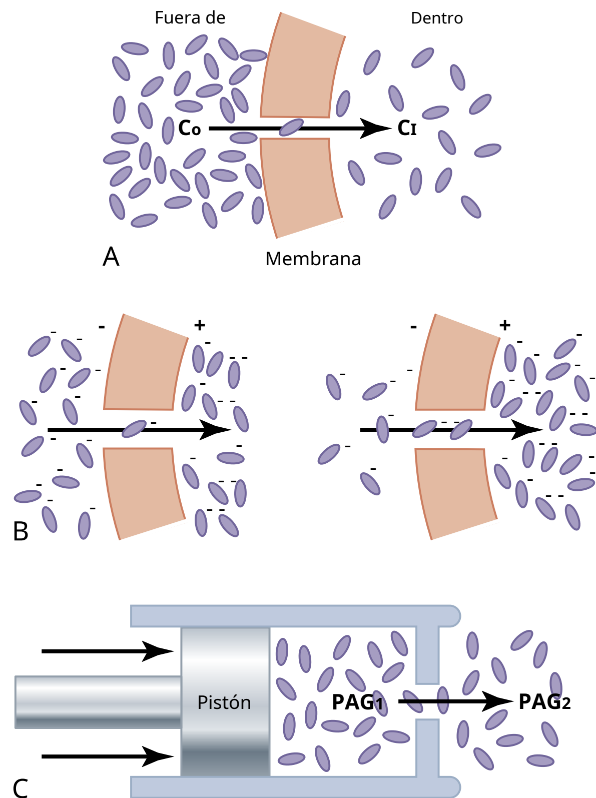


Figura 4-9. Efecto de la diferencia de concentración (**A**), la diferencia de potencial eléctrico que afecta a los iones negativos (**B**) y diferencia de presión (**C**) para provocar la difusión de moléculas e iones a través de una membrana celular. C_o, concentración fuera de la célula; C_I, concentración dentro de la célula; PAG_1 presión 1; PAG_2 presión 2.

en el que C_o es la concentración exterior y C_I es la concentración dentro de la célula.

Potencial eléctrico de membrana y difusión de iones: el "potencial de Nernst". Si se aplica un potencial eléctrico a través de la membrana, como se muestra en **Figura 4-9*B***, las cargas eléctricas de los iones hacen que se muevan a través de la membrana aunque no exista una diferencia de concentración que provoque el movimiento. Así, en el panel izquierdo de**Figura 4-9*B***, la concentración de *negativo* iones es el mismo en ambos lados de la membrana, pero se ha aplicado una carga positiva al lado derecho de la membrana y se ha aplicado una carga negativa al izquierdo, creando un gradiente eléctrico a través de la membrana. La carga positiva atrae los iones negativos, mientras que la carga negativa los repele. Por tanto, la difusión neta se produce de izquierda a derecha. Después de algún tiempo, grandes cantidades de iones negativos se han movido hacia la derecha, creando la condición que se muestra en el panel derecho de**Figura 4-9*B***, en el que se ha desarrollado una diferencia de concentración de los iones en la dirección opuesta a la diferencia de potencial eléctrico. La diferencia de concentración ahora tiende a mover los iones hacia la izquierda, mientras que la diferencia eléctrica tiende a moverlos hacia la derecha. Cuando la diferencia de concentración aumenta lo suficiente, los dos efectos se equilibran. A temperatura corporal normal (98.6 ° F; 37 ° C), la diferencia eléctrica que equilibrará una diferencia de concentración dada

de *univalente* iones, como Na^+ iones: se puede determinar a partir de la siguiente fórmula, denominada *Ecuación de Nernst:*

$$\text{EMF (en milivoltios)} = \pm 61 \log \frac{C_1}{C_2}$$

en el que EMF es la fuerza electromotriz (voltaje) entre el lado 1 y el lado 2 de la membrana, C_1 es la contra centrado en el lado 1 y C_2 es la concentración de lado 2. Esta ecuación es extremadamente importante para comprender la transmisión de impulsos nerviosos y se discute en Capítulo 5.

Efecto de una diferencia de presión a través de la membrana. A veces, se desarrolla una diferencia de presión considerable entre los dos lados de una membrana difusible. Esta diferencia de presión se produce, por ejemplo, en las membranas capilares sanguíneas de todos los tejidos del cuerpo. La presión en muchos capilares es aproximadamente 20 mm Hg mayor en el interior que en el exterior.

La presión en realidad significa la suma de todas las fuerzas de las diferentes moléculas que golpean una unidad de superficie en un instante dado. Por lo tanto, tener una presión más alta en un lado de una membrana que en el otro significa que la suma de todas las fuerzas de las moléculas que chocan contra los canales en ese lado de la membrana es mayor que en el otro lado. En la mayoría de los casos, esta situación es causada por un mayor número de moléculas que golpean la membrana por segundo en un lado que en el otro. El resultado es que se dispone de mayores cantidades de energía para provocar un movimiento neto de moléculas desde el lado de alta presión hacia el lado de baja presión. Este efecto se demuestra en**Figura 4-9*C***, que muestra un pistón que desarrolla una alta presión en un lado de un poro, lo que hace que más moléculas golpeen el poro de este lado y, por lo tanto, más moléculas se difundan hacia el otro lado.

ÓSMOSIS A TRAVÉS DE MEMBRANAS SELECTIVAMENTE PERMEABLES: "DIFUSIÓN NETA" DE AGUA

Con mucho, la sustancia más abundante que se difunde a través de la membrana celular es el agua. Suficiente agua normalmente se difunde en cada dirección a través de la membrana de los glóbulos rojos por segundo para igualar aproximadamente *100 veces el volumen de la propia celda.* Sin embargo, la cantidad que normalmente se difunde en las dos direcciones está equilibrada con tanta precisión que no se produce ningún movimiento neto de agua. Por tanto, el volumen de la celda permanece constante. Sin embargo, bajo ciertas condiciones, un *diferencia de concentración para el agua* puede desarrollarse a través de una membrana. Cuando se desarrolla esta diferencia de concentración para el agua, se produce un movimiento neto de agua a través de la membrana celular, lo que hace que la célula se hinche o encoja, según la dirección del movimiento del agua. Este proceso de movimiento neto de agua causado por una diferencia de concentración de agua se llama *ósmosis.*

Para ilustrar la ósmosis, supongamos las condiciones que se muestran en **Figura 4-10**, con agua pura en un lado de la membrana celular y una solución de cloruro de sodio en el

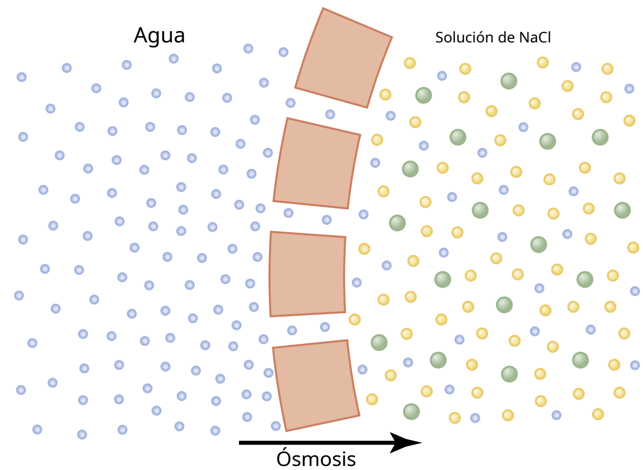


Figura 4-10. Ósmosis en una membrana celular cuando se coloca una solución de cloruro de sodio en un lado de la membrana y se coloca agua en el otro lado.

otro lado. Las moléculas de agua atraviesan la membrana celular con facilidad, mientras que los iones de sodio y cloruro solo la atraviesan con dificultad. Por lo tanto, la solución de cloruro de sodio es en realidad una mezcla de moléculas de agua permeables e iones de sodio y cloruro no permeables, y se dice que la membrana es *selectivamente permeable* al agua, pero mucho menos a los iones sodio y cloruro. Sin embargo, la presencia de sodio y cloruro ha desplazado algunas de las moléculas de agua en el lado de la membrana donde están presentes estos iones y, por lo tanto, ha reducido la concentración de moléculas de agua a menos que la del agua pura. Como resultado, en el ejemplo que se muestra en **Figura 4-10**, más moléculas de agua golpean los canales del lado izquierdo, donde hay agua pura, que del lado derecho, donde la concentración de agua se ha reducido. Por lo tanto, el movimiento neto del agua se produce de izquierda a derecha, es decir, *ósmosis* pasa del agua pura a la solución de cloruro de sodio.

Presión osmótica

Si en **Figura 4-10** Si se aplicaba presión a la solución de cloruro de sodio, la ósmosis de agua en esta solución se ralentizaría, detendría o incluso revertiría. La cantidad de presión requerida para detener la ósmosis se llama *presión osmótica* de la solución de cloruro de sodio.

El principio de una diferencia de presión opuesta a la ósmosis se demuestra en **Figura 4-11**, que muestra una membrana selectivamente permeable que separa dos columnas de fluido, una que contiene agua pura y la otra que contiene una solución de agua y cualquier soluto que no penetre en la membrana. La ósmosis de agua desde la cámara B hacia la cámara A hace que los niveles de las columnas de fluido se separen cada vez más, hasta que finalmente se desarrolla una diferencia de presión entre los dos lados de la membrana que es lo suficientemente grande como para oponerse al efecto osmótico. La diferencia de presión a través de la membrana en este punto es igual a la presión osmótica de la solución que contiene el soluto no difusible.

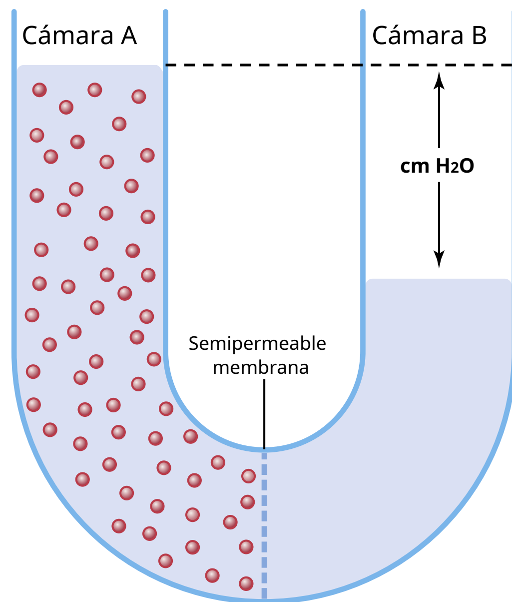


Figura 4-11. Demostración de la presión osmótica provocada por la ósmosis en una membrana semipermeable.

Importancia del número de partículas osmóticas (concentración molar) en la determinación de la presión osmótica.
La presión osmótica que ejercen las partículas en una solución, ya sean moléculas o iones, está determinada por el número de partículas por unidad de volumen de fluido, no por la masa de las partículas. La razón de esto es que cada partícula en una solución, independientemente de su masa, ejerce, en promedio, la misma cantidad de presión contra la membrana. Es decir, las partículas grandes, que tienen mayor masa (m) que las partículas pequeñas, se mueven a una velocidad más lenta (v). Las partículas pequeñas se mueven a velocidades más altas de tal manera que sus energías cinéticas promedio (k), determinadas por la siguiente ecuación,

$$k = \frac{mv^2}{2}$$

son los mismos para cada partícula pequeña que para cada partícula grande. En consecuencia, el factor que determina la presión osmótica de una solución es la concentración de la solución en términos del número de partículas (que es igual a su*concentración molar* si es una molécula no disociada), no en términos de masa del soluto.

Osmolalidad: el osmole. Para expresar la concentración de una solución en términos de número de partículas, una unidad llamada *osmole* se usa en lugar de gramos.

Un osmole es 1 gramo de peso molecular de soluto osmóticamente activo. Por tanto, 180 gramos de glucosa, que es 1 gramo de peso molecular de glucosa, es igual a 1 osmole de glucosa porque la glucosa no se disocia en iones. Si un soluto se disocia en dos iones, 1 peso gramolecular del soluto se convertirá en 2 osmoles porque el número de partículas osmóticamente activas es ahora dos veces mayor que el del soluto no disociado. Por lo tanto, cuando está completamente disociado, 1 gramo de peso molecular de cloruro de sodio, 58,5 gramos, es igual a 2 osmoles.

Por lo tanto, una solución que tiene *1 osmole de soluto disuelto en cada kilogramo de agua* se dice que tiene un *osmolalidad de 1 osmole por kilogramo,* y una solución que tiene 1/1000 osmoles disueltos por kilogramo tiene una osmolalidad de 1 miliosmole por kilogramo. La osmolalidad normal de los fluidos extracelular e intracelular es de aproximadamente*300 miliosmoles por kilogramo de agua.*

Relación de la osmolalidad con la presión osmótica. A una temperatura corporal normal, 37 ° C (98,6 ° F), una concentración de 1 osmole por litro provocará una presión osmótica de 19,300 mm Hg en la solución. Igualmente,*1 miliosmole* la concentración por litro es equivalente a *19,3 mm Hg* presión osmótica. Al multiplicar este valor por la concentración de 300 miliosmolares de los fluidos corporales, se obtiene una presión osmótica total calculada de los fluidos corporales de 5790 mm Hg. El valor medido para esto, sin embargo, promedia solo alrededor de 5500 mm Hg. La razón de esta diferencia es que muchos iones en los fluidos corporales, como los iones de sodio y cloruro, se atraen mucho entre sí; en consecuencia, no pueden moverse completamente sin restricciones en los fluidos y crear todo su potencial de presión osmótica. Por lo tanto, en promedio, la presión osmótica real de los fluidos corporales es de aproximadamente

0,93 veces el valor calculado.

El término *Osmolaridad*. *Osmolaridad* es la concentración osmolar expresada como *osmoles por litro de solución* en lugar de osmoles por kilogramo de agua. Aunque, estrictamente hablando, son los osmoles por kilogramo de agua (osmolalidad) los que determinan la presión osmótica, las diferencias cuantitativas entre osmolaridad y osmolalidad son inferiores al 1% para soluciones diluidas como las del cuerpo. Dado que es mucho más práctico medir la osmolaridad que la osmolalidad, la medición de la osmolaridad es la práctica habitual en los estudios fisiológicos.

TRANSPORTE ACTIVO DE SUSTANCIAS A TRAVÉS DE MEMBRANAS

A veces, se requiere una gran concentración de una sustancia en el líquido intracelular, aunque el líquido extracelular contiene solo una pequeña concentración. Esta situación es cierta, por ejemplo, para los iones de potasio. Por el contrario, es importante mantener muy bajas las concentraciones de otros iones dentro de la célula, aunque sus concentraciones en el líquido extracelular sean altas. Esta situación es especialmente cierta para los iones de sodio. Ninguno de estos dos efectos puede ocurrir por difusión simple porque la difusión simple eventualmente equilibra las concentraciones en los dos lados de la membrana. En cambio, alguna fuente de energía debe causar un movimiento excesivo de iones de potasio hacia el interior de las células y un movimiento excesivo de iones de sodio hacia el exterior de las células.*transporte activo.*

Algunos ejemplos de sustancias que se transportan activamente a través de al menos algunas membranas celulares incluyen

iones sodio, potasio, calcio, hierro, hidrógeno, cloruro, yoduro y urato, varios azúcares diferentes y la mayoría de los aminoácidos.

Transporte activo primario y transporte activo secundario. El transporte activo se divide en dos tipos según la fuente de energía utilizada para facilitar el transporte, *transporte activo primario* y *transporte activo secundario.* En el transporte activo primario, la energía se deriva directamente de la descomposición del trifosfato de adenosina (ATP) o algún otro compuesto de fosfato de alta energía. En el transporte activo secundario, la energía se deriva secundariamente de la energía que se ha almacenado en forma de diferencias de concentración iónica de sustancias moleculares o iónicas secundarias entre los dos lados de una membrana celular, creada originalmente por el transporte activo primario. En ambos casos, el transporte depende de *proteínas portadoras* que penetran a través de la membrana celular, como ocurre con la difusión facilitada. Sin embargo, en el transporte activo, la proteína portadora funciona de manera diferente a la del portador en la difusión facilitada porque es capaz de impartir energía a la sustancia transportada para moverla contra el gradiente electroquímico. Las siguientes secciones proporcionan algunos ejemplos de transporte activo primario y transporte activo secundario, con explicaciones más detalladas de sus principios de funcionamiento.

TRANSPORTE ACTIVO PRIMARIO

La bomba de sodio y potasio transporta los iones de sodio de las células y los iones de potasio a las células

Entre las sustancias que se transportan por transporte activo primario se encuentran sodio, potasio, calcio, hidrógeno, cloruro y algunos otros iones. El mecanismo de transporte activo que se ha estudiado con mayor detalle es el *sodio potasio* (N / A$^+$-K$^+$), un transportador que bombea iones de sodio hacia afuera a través de la membrana celular de todas las células y, al mismo tiempo, bombea iones de potasio del exterior al interior. Esta bomba es responsable de mantener las diferencias de concentración de sodio y potasio a través de la membrana celular, así como de establecer un voltaje eléctrico negativo dentro de las células. En efecto, Capítulo 5 muestra que esta bomba es también la base de la función nerviosa, transmitiendo señales nerviosas a través del sistema nervioso.

Figura 4-12 muestra los componentes físicos básicos del Na$^+$-K$^+$ bomba. los*proteína transportadora* es un complejo de dos proteínas globulares separadas: una más grande llamada subunidad α, con un peso molecular de aproximadamente 100.000, y una más pequeña llamada subunidad β, con un peso molecular de aproximadamente 55.000. Aunque se desconoce la función de la proteína más pequeña (excepto que podría anclar el complejo proteico en la membrana lipídica), la proteína más grande tiene tres características específicas que son importantes para el funcionamiento de la bomba:

1. Tiene tres *sitios de unión para iones de sodio* en la porción de proteína que sobresale hacia el interior de la célula.

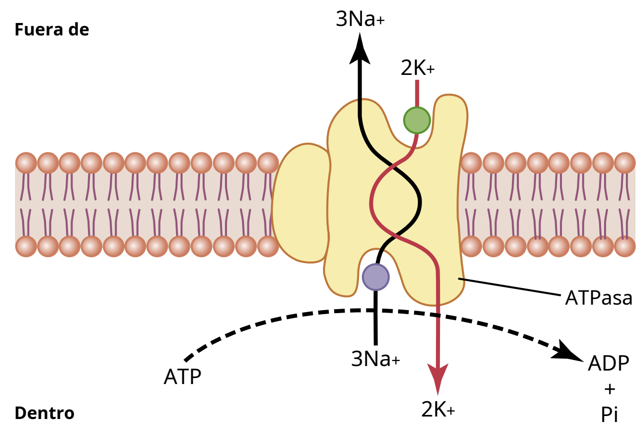


Figura 4-12. Mecanismo postulado de la bomba de sodio-potasio. ADP Difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; Pi, ion fosfato.

2. Tiene dos *sitios de unión para iones de potasio* en el exterior.
3. La porción interior de esta proteína cerca de los sitios de unión al sodio tiene actividad de adenosina trifosfatasa (AT-Pase).

Cuando dos iones de potasio se unen en el exterior de la proteína transportadora y tres iones de sodio se unen en el interior, la función ATPasa de la proteína se activa. La activación de la función ATPasa conduce a la escisión de una molécula de ATP, dividiéndola en difosfato de adenosina (ADP) y liberando un enlace fosfato de energía de alta energía. Se cree que esta energía liberada causa un cambio químico y conformacional en la molécula portadora de proteína, extruyendo tres iones de sodio al exterior y dos iones de potasio al interior.

Como ocurre con otras enzimas, el Na$^+$-K$^+$ La bomba de ATPase puede funcionar en reversa. Si los gradientes electroquímicos de Na$^+$ y K$^+$ se incrementan experimentalmente en la medida en que la energía almacenada en sus gradientes es mayor que la energía química de la hidrólisis del ATP, estos iones se moverán hacia abajo en sus gradientes de concentración y el Na$^+$-K$^+$ La bomba sintetizará ATP a partir de ADP y fosfato. La forma fosforilada del Na$^+$-K$^+$ La bomba, por lo tanto, puede donar su fosfato a ADP para producir ATP o usar la energía para cambiar su conformación y bombear Na$^+$ fuera de la celda y K$^+$ en la celda. Las concentraciones relativas de ATP, ADP y fosfato, así como los gradientes electroquímicos de Na$^+$ y K$^+$, determine la dirección de la reacción enzimática. Para algunas células, como las células nerviosas eléctricamente activas, del 60% al 70% del requerimiento de energía de la célula puede dedicarse a bombear Na$^+$ fuera de la celda y K$^+$ en la celda.

Entonces un$^+$-K$^+$ La bomba es importante para controlar el volumen de la celda. Una de las funciones más importantes del Na$^+$-K$^+$ bomba es para controlar el volumen de la celda. Sin la función de esta bomba, la mayoría de las células del cuerpo se hincharían hasta explotar.

El mecanismo para controlar el volumen es el siguiente. Dentro de la célula hay una gran cantidad de proteínas y otras moléculas orgánicas que no pueden escapar de la célula. La mayoría de estas proteínas y otras moléculas orgánicas tienen carga negativa y, por lo tanto, atraen grandes cantidades de potasio, sodio y otros iones positivos. Todas estas moléculas e iones provocan la ósmosis de agua al interior de la célula. A menos que se controle este proceso, la celda se hinchará indefinidamente hasta que explote. El mecanismo normal para prevenir este resultado es el Na^+-K^+ bomba. Tenga en cuenta de nuevo que este mecanismo bombea tres Na^+ iones al exterior de la celda por cada dos K^+ iones bombeados al interior. Además, la membrana es mucho menos permeable a los iones de sodio que a los iones de potasio y, una vez que los iones de sodio están en el exterior, tienen una fuerte tendencia a permanecer allí. Por tanto, este proceso representa una pérdida neta de iones fuera de la célula, lo que también inicia la ósmosis del agua fuera de la célula.

Si una célula comienza a hincharse por cualquier motivo, el Na^+-K^+ La bomba se activa automáticamente, moviendo aún más iones al exterior y llevando agua con ellos. Por lo tanto, el Na^+-K^+ La bomba realiza una función de vigilancia continua para mantener el volumen celular normal.

Naturaleza electrogénica del Na^+-K^+ Bomba. El hecho de que el Na^+-K^+ la bomba mueve tres Na^+ iones al exterior por cada dos K^+ iones que se mueven al interior significa que una red de una carga positiva se mueve desde el interior de la celda al exterior de la celda para cada ciclo de la bomba. Esta acción crea positividad fuera de la célula pero da como resultado un déficit de iones positivos dentro de la célula; es decir, causa negatividad en el interior. Por lo tanto, el Na^+-K^+ se dice que la bomba es *electrogénico* porque crea un potencial eléctrico a través de la membrana celular. Como se discutió enCapítulo 5, este potencial eléctrico es un requisito básico en las fibras nerviosas y musculares para transmitir señales nerviosas y musculares.

Transporte activo primario de iones de calcio

Otro importante mecanismo de transporte activo primario es el *bomba de calcio.* Los iones de calcio se mantienen normalmente a una concentración extremadamente baja en el citosol intracelular de prácticamente todas las células del cuerpo, a una concentración aproximadamente 10.000 veces menor que la del líquido extracelular. Este nivel de mantenimiento se logra principalmente mediante dos bombas primarias de transporte activo de calcio. Uno, que se encuentra en la membrana celular, bombea calcio al exterior de la célula. El otro bombea iones de calcio a uno o más de los orgánulos vesiculares intracelulares de la célula, como el retículo sarcoplásmico de las células musculares y las mitocondrias de todas las células. En cada uno de estos casos, la proteína transportadora penetra la membrana y funciona como una enzima ATPasa, con la misma capacidad de escindir ATP que la ATPasa de la proteína transportadora de sodio.

Transporte activo primario de iones de hidrógeno

El transporte activo primario de iones de hidrógeno es especialmente importante en dos lugares del cuerpo: (1) en las glándulas gástricas del estómago; y (2) en los túbulos distales tardíos y los conductos colectores corticales de los riñones.

En las glándulas gástricas, el profundo *células parietales* tienen el mecanismo activo primario más potente para transportar iones de hidrógeno de cualquier parte del cuerpo. Este mecanismo es la base para la secreción de ácido clorhídrico en las secreciones digestivas del estómago. En los extremos secretores de las células parietales de la glándula gástrica, la concentración de iones de hidrógeno aumenta hasta un millón de veces y luego se libera en el estómago, junto con los iones de cloruro, para formar ácido clorhídrico.

En los túbulos renales, especial *células intercaladas* que se encuentran en los túbulos distales tardíos y los conductos colectores corticales también transportan iones de hidrógeno por transporte activo primario. En este caso, se secretan grandes cantidades de iones de hidrógeno de la sangre al líquido tubular renal con el fin de eliminar el exceso de iones de hidrógeno de los líquidos corporales. Los iones de hidrógeno pueden secretarse en el líquido tubular renal contra un gradiente de concentración de aproximadamente 900 veces. Sin embargo, como se discutió enCapítulo 31, la mayoría de estos iones de hidrógeno se combinan con tampones de fluidos tubulares antes de que se eliminen en la orina

Energética del transporte activo primario

La cantidad de energía necesaria para transportar una sustancia de forma activa a través de una membrana está determinada por la concentración de la sustancia durante el transporte. En comparación con la energía necesaria para concentrar una sustancia 10 veces, concentrarla 100 veces requiere el doble de energía, y concentrarla 1000 veces requiere tres veces más energía. En otras palabras, la energía requerida es proporcional a la*logaritmo* del grado de concentración de la sustancia, expresado por la siguiente fórmula:

$$\text{Energía (en calorías por osmole)} = 1400 \log \frac{C_1}{C_2}$$

Así, en términos de calorías, la cantidad de energía requerida para concentrar 1 osmole de una sustancia 10 veces es aproximadamente 1400 calorías, mientras que para concentrarlo 100 veces, se requieren 2800 calorías. Se puede ver que el gasto de energía para concentrar sustancias en las células o para eliminar sustancias de las células contra un gradiente de concentración puede ser tremendo. Algunas células, como las que recubren los túbulos renales y muchas células glandulares, gastan hasta el 90% de su energía solo para este propósito.

TRANSPORTE ACTIVO SECUNDARIO: CO-TRANSPORTE Y CONTRA TRANSPORTE

Cuando los iones de sodio son transportados fuera de las células por transporte activo primario, un gran gradiente de concentración de

Por lo general, se desarrollan iones de sodio a través de la membrana celular, con una alta concentración en el exterior de la célula y una baja concentración en el interior. Este gradiente representa un depósito de energía, porque el exceso de sodio fuera de la membrana celular siempre intenta difundirse hacia el interior. En condiciones adecuadas, esta energía de difusión del sodio puede arrastrar otras sustancias junto con el sodio a través de la membrana celular. Este fenómeno, llamado *cotransporte* es una forma de *transporte activo secundario.*

Para que el sodio arrastre otra sustancia consigo, se requiere un mecanismo de acoplamiento; esto se logra por medio de otra proteína transportadora en la membrana celular. En este caso, el portador sirve como punto de unión tanto para el ion sodio como para la sustancia que se co-transporta. Una vez que ambos están unidos, el gradiente de energía del ion sodio hace que el ion sodio y la otra sustancia se transporten juntos al interior de la célula.

En *contra-transporte,* Los iones de sodio nuevamente intentan difundirse al interior de la célula debido a su gran gradiente de concentración. Sin embargo, esta vez, la sustancia a transportar se encuentra en el interior de la célula y se transporta al exterior. Por lo tanto, el ión sodio se une a la proteína transportadora, donde se proyecta hacia la superficie exterior de la membrana, y la sustancia que se va a contratransportar se une a la proyección interior de la proteína transportadora. Una vez que ambos se han unido, se produce un cambio conformacional y la energía liberada por la acción del ion sodio que se mueve hacia el interior hace que la otra sustancia se mueva hacia el exterior.

Co-transporte de glucosa y aminoácidos junto con iones de sodio

La glucosa y muchos aminoácidos se transportan a la mayoría de las células frente a grandes gradientes de concentración; El mecanismo de esta acción es enteramente por co-transporte, como se muestra en **Figura 4-13**. Tenga en cuenta que la proteína transportadora tiene dos sitios de unión en su lado exterior, uno para el sodio y otro para la glucosa. Además, la concentración de iones de sodio es alta en el exterior y baja en el interior, lo que proporciona energía para el transporte. Una propiedad especial de la proteína de transporte es que no se producirá un cambio conformacional para permitir el movimiento del sodio hacia el interior hasta que también se adhiera una molécula de glucosa. Cuando ambos se adhieren, se produce el cambio conformacional y el sodio y la glucosa se transportan al interior de la célula al mismo tiempo. Por lo tanto, esta es una *cotransportador de sodio-glucosa*. Los cotransportadores de sodio-glucosa son especialmente importantes para transportar glucosa a través de las células epiteliales renales e intestinales, como se describe en los capítulos 28 y 66.

Co-transporte de sodio de aminoácidos ocurre de la misma manera que para la glucosa, excepto que utiliza un conjunto diferente de proteínas de transporte. Al menos cinco *proteínas de transporte de aminoácidos* Se han identificado, cada uno de los cuales es responsable de transportar un subconjunto de aminoácidos con características moleculares específicas.

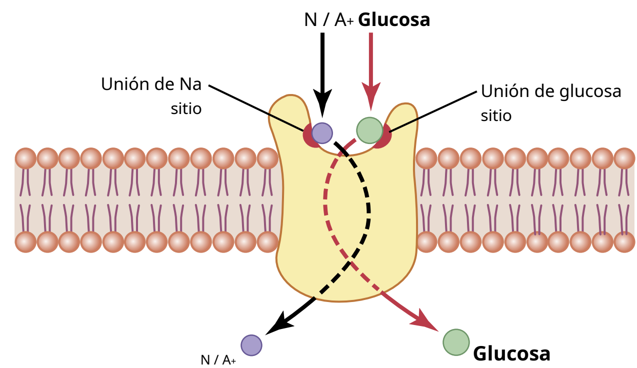


Figura 4-13 Mecanismo postulado para el cotransporte de sodio de glucosa.

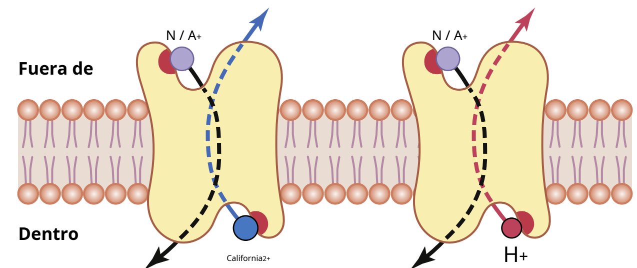


Figura 4-14. Contra transporte de sodio de iones de calcio e hidrógeno.

El cotransporte de sodio de glucosa y aminoácidos ocurre especialmente a través de las células epiteliales del tracto intestinal y los túbulos renales de los riñones para promover la absorción de estas sustancias en la sangre. Este proceso se discutirá en capítulos posteriores.

Otros importantes mecanismos de cotransporte en al menos algunas células incluyen el cotransporte de iones potasio, cloruro, bicarbonato, fosfato, yodo, hierro y urato.

Contra transporte de sodio de iones de calcio e hidrógeno

Dos contra-transportadores especialmente importantes (es decir, el transporte en una dirección opuesta al ion primario) son *contratransporte sodio-calcio* y *contra transporte de sodio-hidrógeno* (**Figura 4-14**).

El contra-transporte de sodio-calcio ocurre a través de todas o casi todas las membranas celulares, con iones de sodio moviéndose hacia el interior y iones de calcio hacia el exterior; ambos están unidos a la misma proteína de transporte en un modo de contratransporte. Este mecanismo se suma al transporte activo primario de calcio que se produce en algunas células.

El contra transporte de sodio-hidrógeno se produce en varios tejidos. Un ejemplo especialmente importante es el *túbulos proximales* de los riñones, donde los iones de sodio se mueven desde el lumen del túbulo al interior de la célula tubular y los iones de hidrógeno se contratransportan al lumen del túbulo. Como mecanismo para concentrar iones de hidrógeno, el contratransporte no es tan poderoso como el transporte activo primario de iones de hidrógeno que ocurre en los túbulos renales más distales, pero puede transportar extremadamente *gran número de iones de hidrógeno,* lo que lo convierte en una clave para el control de iones de hidrógeno en los fluidos corporales, como se analiza en detalle en Capítulo 31.

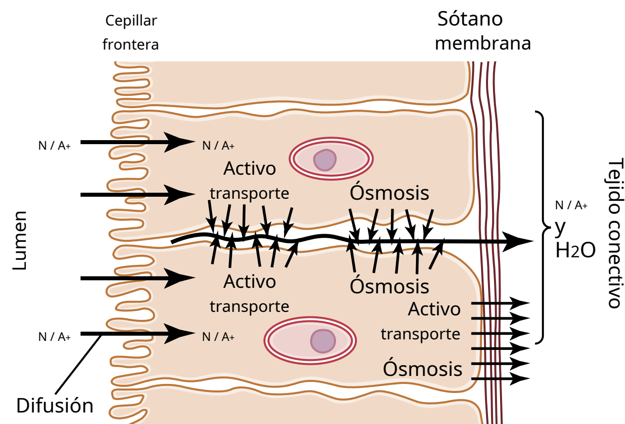


Figura 4-15. Mecanismo básico de transporte activo a través de una capa de células.

TRANSPORTE ACTIVO A TRAVÉS DE HOJAS CELULARES

En muchos lugares del cuerpo, las sustancias deben transportarse a través de una hoja celular en lugar de simplemente a través de la membrana celular. El transporte de este tipo ocurre a través de lo siguiente: (1) epitelio intestinal;
(2) epitelio de los túbulos renales; (3) epitelio de todas las glándulas exocrinas; (4) epitelio de la vesícula biliar; y (5) membrana del plexo coroideo del cerebro, junto con otras membranas.

El mecanismo básico para el transporte de una sustancia a través de una hoja celular es el siguiente: (1) *transporte activo* a través de la membrana celular *en un lado* de las células transportadoras en la hoja; y luego (2) ya sea *difusión simple* o *difusión facilitada* a través de la membrana *en el lado opuesto* de la celda.

Figura 4-15 muestra un mecanismo para el transporte de iones de sodio a través de la hoja epitelial de los intestinos, la vesícula biliar y los túbulos renales. Esta figura muestra que las células epiteliales están conectadas entre sí estrechamente en el polo luminal por medio de uniones. El borde en cepillo de las superficies luminales de las células es permeable tanto a los iones de sodio como al agua. Por lo tanto, el sodio y el agua se difunden fácilmente desde la luz hacia el interior de la célula. Luego, en las membranas basales y laterales de las células, los iones de sodio se transportan activamente al líquido extracelular del tejido conectivo circundante y los vasos sanguíneos. Esta acción crea un gradiente de alta concentración de iones de sodio a través de estas membranas, lo que a su vez provoca la ósmosis del agua. Por lo tanto,

Es a través de estos mecanismos que casi todos los nutrientes, iones y otras sustancias se absorben en el sangre del intestino. Estos mecanismos también son la forma en que los túbulos renales reabsorben las mismas sustancias del filtrado glomerular.

A lo largo de este texto se proporcionan numerosos ejemplos de los diferentes tipos de transporte discutidos en este capítulo.

Bibliografía

Agre P, Kozono D: canales de agua de acuaporina: mecanismos moleculares para enfermedades humanas. FEBS Lett 555: 72, 2003.

Bröer S: transporte de aminoácidos a través del epitelio intestinal y renal de mamíferos. Physiol Rev 88: 249, 2008.

DeCoursey TE: Canales de protones activados por voltaje: biología molecular, fisiología y fisiopatología de la familia H (V). Physiol Rev 93: 599, 2013.

DiPolo R, Beaugé L: Intercambiador de sodio / calcio: influencia de la regulación metabólica en las interacciones portadoras de iones. Physiol Rev 86: 155, 2006.

Drummond HA, Jernigan NL, Grifoni SC: Sensing tension: canal de sodio epitelial / proteínas de canal iónico sensibles al ácido en la homeostasis cardiovascular. Hipertensión 51: 1265, 2008.

Eastwood AL, Goodman MB: Información sobre la compuerta del canal DEG / ENaC a partir de la genética y la estructura. Physiology (Bethesda) 27: 282, 2012.

Fischbarg J: Transporte de fluidos a través del epitelio con fugas: papel central de la unión estrecha y papel de apoyo de las acuaporinas. Physiol Rev 90: 1271, 2010.

Gadsby DC: canales de iones versus bombas de iones: la principal diferencia, en principio. Nat Rev Mol Cell Biol 10: 344, 2009.

Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Fisiología del manejo de glucosa renal vía SGLT1, SGLT2 y GLUT2. Diabetologia 61: 2087-2097, 2018. Hilge M: Ca^{2+} regulación del transporte de iones en el Na + / Ca^{2+} intercambiador. J Biol Chem 287: 31641, 2012.

Jentsch TJ, Pusch M. CLC Canales y transportadores de cloruro: estructura, función, fisiología y enfermedad. Physiol Rev 2018 98: 1493-1590, 2018.

Kaksonen M, Roux A. Mecanismos de endocitosis mediada por clatrina. Nat Rev Mol Cell Biol 19: 313-326, 2018.

Kandasamy P, Gyimesi G, Kanai Y, Hediger MA. Transportadores de aminoácidos revisados: nuevas visiones en salud y enfermedad. Trends Biochem Sci 43: 752-789, 2018.

Papadopoulos MC, Verkman AS: canales de agua de acuaporina en el sistema nervioso. Nat Rev Neurosci 14: 265, 2013.

Rieg T, Vallon V. Desarrollo de inhibidores de SGLT1 y SGLT2. Diabetologia 61: 2079-2086, 2018.

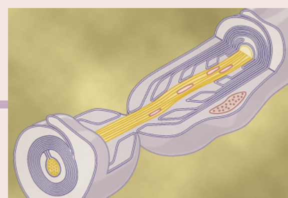
Sachs F: canales iónicos activados por estiramiento: ¿qué son? Fisiología 25:50, 2010.

Schwab A, Fabian A, Hanley PJ, Stock C: Papel de los canales y transportadores iónicos en la migración celular. Physiol Rev 92: 1865, 2012. Stransky L, Cotter K, Forgac M. La función de las V-ATPasas en el cáncer. Physiol Rev 96: 1071-1091, 2016

Tian J, Xie ZJ: Los microdominios de señalización de calcio y Na-K-ATPasa. Fisiología (Bethesda) 23: 205, 2008.

Verkman AS, Anderson MO, Papadopoulos MC. Acuaporinas: objetivos farmacológicos importantes pero esquivos. Nat Rev Drug Discov 13: 259-277, 2014.

Wright EM, Loo DD, Hirayama BA: Biología de los transportadores de glucosa de sodio humanos. Physiol Rev 91: 733, 2011.



CAPÍTULO 5

Potenciales de membrana y

Los potenciales de acción

Los potenciales eléctricos existen a través de las membranas de prácticamente todas las células del cuerpo. Algunas células, como las nerviosas y musculares, generan impulsos electroquímicos que cambian rápidamente en sus membranas, y estos impulsos se utilizan para transmitir señales a lo largo de las membranas nerviosas o musculares. En otros tipos de células, como las células glandulares, los macrófagos y las células ciliadas, los cambios locales en los potenciales de membrana también activan muchas de las funciones celulares. Este capítulo revisa los mecanismos básicos por los cuales los potenciales de membrana se generan en reposo y durante la acción de las células nerviosas y musculares. Vea el video 5-1.

FÍSICA BÁSICA DE LOS POTENCIALES DE LAS MEMBRANAS

Potenciales de membrana causados por diferencias de concentración de iones a través de una membrana selectivamente permeable

En **Figura 5-1*A***, la concentración de potasio es excelente *dentro* una membrana de fibras nerviosas pero muy baja *fuera de* la membrana. Supongamos que la membrana en este caso es permeable a los iones potasio pero no a otros iones. Debido al gran gradiente de concentración de potasio desde el interior hacia el exterior, existe una fuerte tendencia a que los iones de potasio se difundan hacia afuera a través de la membrana. Al hacerlo, llevan cargas eléctricas positivas al exterior, creando así electropositividad fuera de la membrana y electronegatividad dentro de la membrana debido a los aniones negativos que permanecen detrás y no se difunden hacia el exterior con el potasio. Dentro de aproximadamente 1 milisegundo, la diferencia de potencial entre el interior y el exterior, llamada *potencial de difusión,* llega a ser lo suficientemente grande como para bloquear una mayor difusión neta de potasio hacia el exterior, a pesar del alto gradiente de concentración de iones de potasio. En la fibra nerviosa normal de los mamíferos, *la diferencia de potencial es de aproximadamente 94 milivoltios, con negatividad dentro de la membrana de la fibra.*

Figura 5-1*B* muestra el mismo fenómeno que en **Figura 5-1*A***, pero esta vez con una alta concentración de iones de sodio *fuera de* la membrana y una baja concentración de iones de sodio *dentro*. Estos iones también están cargados positivamente. Esta vez, la membrana es muy permeable a los iones de sodio pero es impermeable a todos los demás iones. Difusión de los iones de sodio cargados positivamente hacia el interior crea un potencial de membrana de polaridad opuesta al de **Figura 5-1***A*, con negatividad por fuera y positividad por dentro. Una vez más, el potencial de membrana aumenta lo suficiente en milisegundos para bloquear una mayor difusión neta de iones de sodio hacia el interior; sin embargo, esta vez, en la fibra nerviosa de los mamíferos, *el potencial es de aproximadamente 61 milivoltios positivos dentro de la fibra.*

Por lo tanto, en ambas partes de **Figura 5-1**, vemos que un con- La diferencia de centrado de iones a través de una membrana selectivamente permeable puede, en condiciones apropiadas, crear un potencial de membrana. Más adelante en este capítulo, mostramos que muchos de los cambios rápidos en los potenciales de membrana que se observan durante la transmisión de impulsos nerviosos y musculares son el resultado de estos potenciales de difusión que cambian rápidamente.

La ecuación de Nernst describe la relación del potencial de difusión con la diferencia de concentración de iones a través de una membrana. El potencial de difusión a través de una membrana que se opone exactamente a la difusión neta de un ión particular a través de la membrana se denomina *Potencial Nernst* para ese ion, un término que se introdujo en Capítulo 4. La magnitud del potencial de Nernst está determinada por el *proporción* de las concentraciones de ese ion específico en los dos lados de la membrana. Cuanto mayor sea esta relación, mayor será la tendencia del ion a difundirse en una dirección y, por lo tanto, mayor será el potencial de Nernst necesario para evitar una difusión neta adicional. La siguiente ecuación, llamada *Ecuación de Nernst,* se puede utilizar para calcular el potencial de Nernst para cualquier ión univalente a la temperatura corporal normal de 98,6 ° F (37 ° C):

$$\text{EMF (milivoltios)} = \pm \frac{61}{z} \times \text{Iniciar sesión} \frac{\text{Concentración en el interior}}{\text{Concentración afuera}}$$

donde EMF es la fuerza electromotriz yz es la carga eléctrica del ion (por ejemplo, +1 para K^+).

Cuando se usa esta fórmula, generalmente se asume que el potencial en el líquido extracelular fuera de la membrana permanece en potencial cero, y el potencial de Nernst es el potencial dentro de la membrana. Además, el signo del potencial es positivo (+) si el ion que se difunde de adentro hacia afuera es un ion negativo, y es negativo (-) si el ion es positivo. Por lo tanto, cuando la concentración de iones de potasio positivos en el interior es 10 veces mayor que en el exterior, el logaritmo de 10 es 1, por lo que el potencial de Nernst se calcula en -61 milivoltios dentro de la membrana.

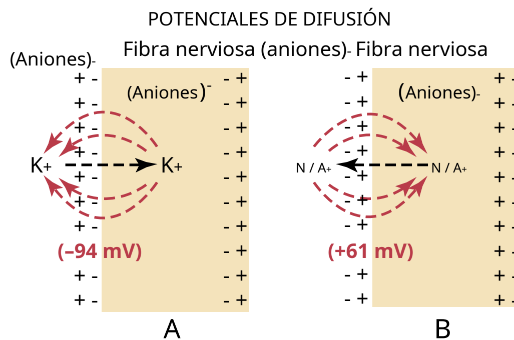


Figura 5-1 **A**Establecimiento de un potencial de difusión a través de la membrana de una fibra nerviosa, causado por la difusión de iones de potasio desde el interior de la célula hacia el exterior de la célula a través de una membrana que es selectivamente permeable solo al potasio. **B**, Establecimiento de un potencial de difusión cuando la membrana de la fibra nerviosa es permeable solo a los iones de sodio. Tenga en cuenta que el potencial de membrana interno es negativo cuando los iones de potasio se difunden y positivo cuando los iones de sodio se difunden debido a los gradientes de concentración opuestos de estos dos iones.

La ecuación de Goldman se utiliza para calcular el potencial de difusión cuando la membrana es permeable a varios iones diferentes. Cuando una membrana es permeable a varios iones diferentes, el potencial de difusión que se desarrolla depende de tres factores: (1) la polaridad de la carga eléctrica de cada ion; (2) la permeabilidad de la membrana (P) a cada ion; y (3) la concentración (C) de los iones respectivos en el interior (i) y exterior (o) de la membrana. Por lo tanto, la siguiente fórmula, llamada *Ecuación de Goldman* o la *Ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz,* da el potencial de membrana calculado en el *dentro* de la membrana cuando dos iones positivos univalentes, sodio (Na^+) y potasio (K^+), y un ion negativo univalente, cloruro (Cl^-), estan involucrados:

$$\text{EMF (milivoltios s)} = -61 \times \text{Iniciar sesión} \frac{C_{Na^+_i} PAG_{Na^+} + C_{K^+_i} PAG_{K^+} + C_{Cl^-_o} PAG_{Cl^-}}{C_{Na^+_o} PAG_{Na^+} + C_{K^+_o} PAG_{K^+} + C_{Cl^-_i} PAG_{Cl^-}}$$

Varios puntos clave se hacen evidentes a partir de la ecuación de Goldman. Primero, los iones de sodio, potasio y cloruro son los iones más importantes involucrados en el desarrollo de potenciales de membrana en las fibras nerviosas y musculares, así como en las células neuronales. El gradiente de concentración de cada uno de estos iones a través de la membrana ayuda a determinar el voltaje del potencial de membrana.

En segundo lugar, la importancia cuantitativa de cada uno de los iones para determinar el voltaje es proporcional a la permeabilidad de la membrana para ese ion en particular. Si la membrana tiene una permeabilidad cero a los iones de sodio y cloruro, el potencial de membrana queda completamente dominado por el gradiente de concentración de iones de potasio solo, y el potencial resultante será igual al potencial de Nernst para el potasio. Lo mismo es válido para cada uno de los otros dos iones si la membrana se vuelve selectivamente permeable para cualquiera de ellos solo.

En tercer lugar, un gradiente positivo de concentración de iones *dentro* la membrana a la *fuera de* causa electronegatividad dentro de la membrana. La razón de este fenómeno es que el exceso de iones positivos se difunde hacia el exterior cuando su concentración es mayor dentro que fuera de la membrana. Esta difusión lleva cargas positivas al exterior pero deja los aniones negativos no difusibles en el interior, creando así electronegatividad en el interior. El efecto contrario ocurre cuando hay un gradiente para un ion negativo. Es decir, un gradiente de iones de cloruro desde el exterior hacia el interior causa negatividad dentro de la celda porque el exceso de iones de cloruro cargados negativamente se difunden hacia el interior y dejan los iones positivos no difusibles en el exterior.

En cuarto lugar, como se explica más adelante, la permeabilidad de los canales de sodio y potasio sufre cambios rápidos durante la transmisión de un impulso nervioso, mientras que la permeabilidad de los canales de cloruro no cambia mucho durante este proceso. Por lo tanto, los cambios rápidos en la permeabilidad al sodio y al potasio son los principales responsables de la transmisión de señales en las neuronas, que es el tema de la mayor parte del resto de este capítulo.

Tabla 5-1 Potencial de la membrana en reposo en diferentes Tipos de celdas

Tipo de célula	**Potencial de reposo (mV)**
Neuronas	−60 a −70
Músculo esquelético	−85 a −95
Músculo liso	−50 a −60
Músculo cardíaco	−80 a −90
Cabello (cóclea)	−15 a −40
Astrocito	−80 a −90
Eritrocito	−8 a −12
Fotorreceptor	−40 (oscuro) a −70 (claro)

Potencial de membrana en reposo de diferentes tipos de células. En algunas células, como las células del marcapasos cardíaco discutidas en Capítulo 10, el potencial de membrana cambia continuamente y las células nunca "descansan". En muchas otras células, incluso en células excitables, hay un período de reposo en el que se puede medir el potencial de membrana en reposo.**Tabla 5-1** muestra los potenciales de membrana en reposo aproximados de algunos tipos diferentes de células. El potencial de membrana es obviamente muy dinámico en células excitables como las neuronas, en las que se producen potenciales de acción. Sin embargo, incluso en células no excitables, el potencial de membrana (voltaje) también cambia en respuesta a diversos estímulos, que alteran las actividades de los diversos transportadores de iones, canales iónicos y la permeabilidad de la membrana para los iones sodio, potasio, calcio y cloruro. El potencial de membrana en reposo es, por lo tanto, solo un breve estado transitorio para muchas células.

Fuerza impulsora electroquímica. Cuando varios iones contribuir al potencial de membrana, el potencial de equilibrio para cualquiera de los iones contribuyentes diferirá del potencial de membrana, y habrá un *electroquímica fuerza impulsora cal* (V_{df}) para cada ion que tiende a causar neta

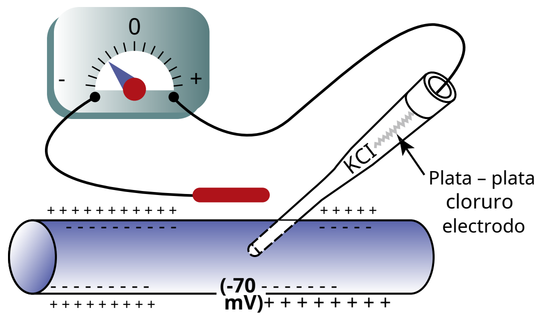


Figura 5-2 Medición del potencial de membrana de la fibra nerviosa mediante microelectrodo.

movimiento del ion a través de la membrana. Esta fuerza impulsora es igual a la diferencia entre el po-potencial (V_{metro}) y el potencial de equilibrio del ion (V_{eq}) Por lo tanto, $V_{df} = V_{metro} - V_{eq}$.

El signo aritmético de V_{df} (positivo o negativo) y la valencia del ión (catión o anión) se pueden utilizar para predecir la dirección del flujo de iones a través de la membrana, hacia adentro o hacia afuera de la celda. Para cationes como Na^+ y K^+, una V positiva$_{df}$ predice el movimiento de iones fuera de la celda por su electro-gradiente químico y una V negativa$_{df}$ predice el movimiento de iones hacia la célula. Para aniones, como Cl^-, una V positiva$_{df}$ predice el movimiento de iones hacia la célula, y un V negativo$_{df}$ pre-dicta el movimiento de iones fuera de la celda. Cuando $V_{metro} = V_{eq}$, no hay movimiento neto del ión dentro o fuera de la célula. También, la dirección del flujo de iones a través de la membrana se invierte a medida que V_{metro} se vuelve mayor o menor que V_{eq}; por tanto, el potencial de equilibrio (V_{eq}) también se llama *potencial de reversión*.

Midiendo el potencial de la membrana

El método para medir el potencial de membrana es simple en teoría pero a menudo difícil en la práctica debido al pequeño tamaño de la mayoría de las células y fibras. **Figura 5-2** muestra una pequeña micropipeta llena de una solución de electrolitos. La micropipeta se empala a través de la membrana celular hasta el interior de la fibra. Otro electrodo, llamado *electrodo indiferente,* luego se coloca en el líquido extracelular y se mide la diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la fibra utilizando un voltímetro apropiado. Este voltímetro es un aparato electrónico altamente sofisticado que es capaz de medir pequeños voltajes a pesar de una resistencia extremadamente alta al flujo eléctrico a través de la punta de la micropipeta, que tiene un diámetro de lumen generalmente menor de 1 micrómetro y una resistencia de más de 1 millón de ohmios. Para grabar rapido*cambios*
en el potencial de membrana durante la transmisión de impulsos nerviosos, el microelectrodo está conectado a un osciloscopio, como se explica más adelante en el capítulo.

La parte inferior de **Figura 5-3** muestra el potencial eléctrico que se mide en cada punto en o cerca de la membrana de la fibra nerviosa, comenzando en el lado izquierdo de la figura y pasando por el derecho. Siempre que el electrodo esté fuera de la membrana neuronal, el potencial registrado

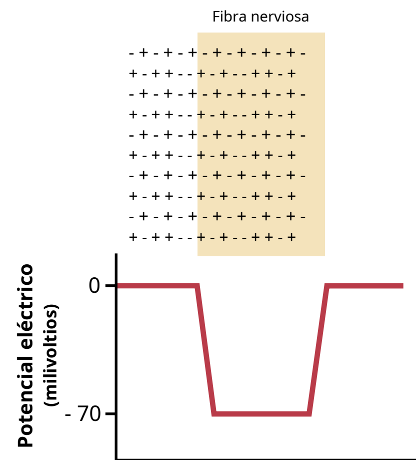


Figura 5-3 Distribución de iones cargados positiva y negativamente en el líquido extracelular que rodea una fibra nerviosa y en el líquido dentro de la fibra. Observe la alineación de las cargas negativas a lo largo de la superficie interior de la membrana y las cargas positivas a lo largo de la superficie exterior. los*panel inferior* muestra los cambios abruptos en el potencial de membrana que se producen en las membranas de los dos lados de la fibra.

es cero, que es el potencial del líquido extracelular. Luego, a medida que el electrodo de registro pasa a través del área de cambio de voltaje en la membrana celular (llamada*capa de dipolo eléctrico*), el potencial disminuye abruptamente a -70 milivoltios. Moviéndose a través del centro de la fibra, el potencial permanece en un nivel constante de -70 milivoltios, pero regresa a cero en el instante en que pasa a través de la membrana en el lado opuesto de la fibra.

Para crear un potencial negativo dentro de la membrana, solo los iones positivos suficientes para desarrollar la capa de dipolo eléctrico en la propia membrana deben transportarse hacia afuera. Los iones restantes dentro de la fibra nerviosa pueden ser tanto positivos como negativos, como se muestra en el panel superior de**Figura 5-3**. Por lo tanto, la transferencia de una cantidad increíblemente pequeña de iones a través de la membrana puede establecer el potencial de reposo normal de -70 milivoltios dentro de la fibra nerviosa, lo que significa que solo alrededor de 1 / 3.000.000 a 1 / 100.000.000 de las cargas positivas totales dentro de la fibra deben ser transferido. Además, un número igualmente pequeño de iones positivos que se mueven desde el exterior hacia el interior de la fibra puede revertir el potencial desde -70 milivoltios hasta +35 milivoltios en tan solo 1 / 10.000 de segundo. El desplazamiento rápido de iones de esta manera provoca las señales nerviosas que se comentan en secciones posteriores de este capítulo.

POTENCIAL DE NEURONAS DE MEMBRANA EN DESCANSO

El potencial de membrana en reposo de las fibras nerviosas grandes cuando no transmiten señales nerviosas es de aproximadamente -70 milivoltios. Es decir, el potencial*dentro de la fibra* es 70 milivoltios más negativo que el potencial en el líquido extracelular en el exterior de la fibra. En los siguientes párrafos, las propiedades de transporte de la membrana nerviosa en reposo para

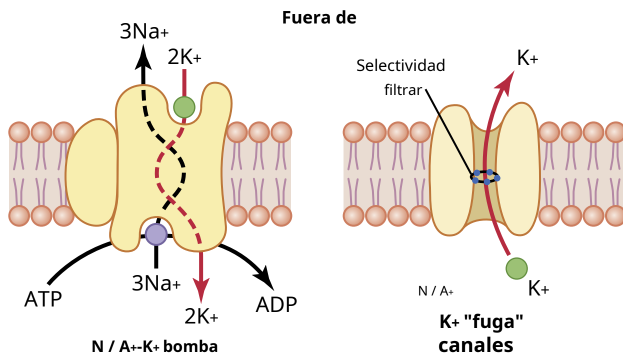


Figura 5-4 Características funcionales del Na^+-K^+ bomba y la K^+ Canales de "fuga". La K^+ los canales de fuga también fugan Na^+ iones en la célula ligeramente pero son mucho más permeables a K^+. ADP Difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina.

Se explica el sodio y el potasio y los factores que determinan el nivel de este potencial de reposo.

Transporte activo de iones de sodio y potasio a través de la membrana: el sodio-potasio (Na^+-K^+) Bomba. Recordar de Capítulo 4 que todas las membranas celulares del cuerpo tienen un poderoso Na^+-K^+ bomba que transporta continuamente iones de sodio al exterior de la celda e iones de potasio al interior, como se ilustra en el lado izquierdo en **Figura 5-4**. Tenga en cuenta que esta es una *bomba electrogénica* porque tres Na^+ Los iones se bombean al exterior por cada dos K^+ iones hacia el interior, dejando un déficit neto de iones positivos en el interior y provocando un potencial negativo dentro de la membrana celular.

Entonces un$^+$-K^+ La bomba también causa grandes gradientes de concentración de sodio y potasio a través de la membrana nerviosa en reposo. Estos gradientes son los siguientes:

$$N / A^{+} (exterior): 142 mEq / L$$

$$N / A^{+} (adentro): 14 mEq / L$$

$$K^{+} (exterior): 4 mEq / L$$

$$K^{+} (adentro): 140 mEq / L$$

Las proporciones de estos dos iones respectivos desde el interior al exterior son las siguientes:

$$N / A^{+}_{dentro} / NOa_{fuera\ de} = 0,1$$

$$K^{+}_{dentro} / K^{+}_{fuera\ de} = 35,0$$

Fuga de potasio a través de la membrana de las células nerviosas. El lado derecho de **Figura 5-4** muestra una proteína de canal (a veces llamada *dominio de poros en tándem, canal de potasio*, o *potasio* [K^+] *"canal de fuga*) en la membrana nerviosa a través de la cual pueden filtrarse los iones de potasio, incluso en una célula en reposo. La estructura básica de los canales de potasio se describió en Capítulo 4 (**Figura 4-4**). Estos K^+ fuga

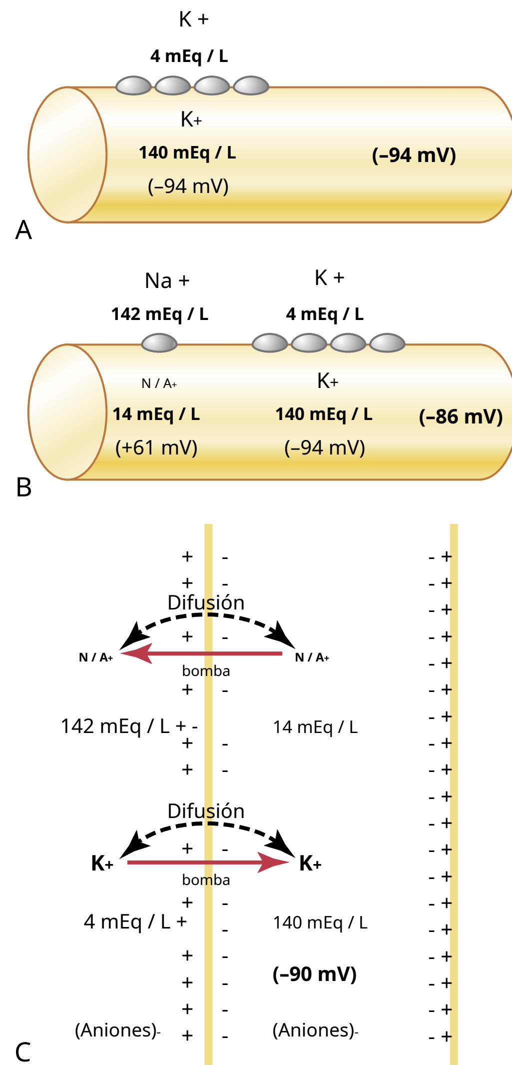


Figura 5-5 Establecimiento de potenciales de membrana en reposo bajo tres condiciones. **A**, Cuando el potencial de membrana se debe exclusivamente a la difusión de potasio. **B**, Cuando el potencial de membrana es causado por la difusión de iones de sodio y potasio. **C**, Cuando el potencial de membrana es causado por la difusión de iones de sodio y potasio más el bombeo de ambos iones por el Na^+-K^+ bomba.

Los canales también pueden perder iones de sodio ligeramente, pero son mucho más permeables al potasio que al sodio, normalmente unas 100 veces más permeables. Como se discutirá más adelante, este diferencial de permeabilidad es un factor clave para determinar el nivel del potencial de membrana en reposo normal.

Origen del potencial normal de la membrana en reposo

Figura 5-5 muestra los factores importantes en el establecimiento del potencial de membrana en reposo normal. Son los siguientes:

Contribución del potencial de difusión de potasio. En **Figura 5-5*A***, asumimos que el único movimiento de iones a través de la membrana es la difusión de iones de potasio, como lo demuestran los canales abiertos entre el símbolo de potasio (K^+) dentro y fuera de la memoria

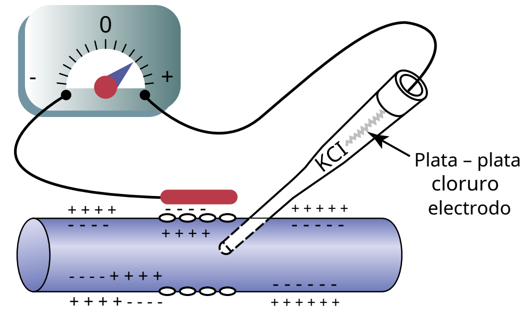
brana. Debido a la alta proporción de iones de potasio dentro y fuera, 35: 1, el potencial de Nernst correspondiente a esta proporción es -94 milivoltios porque el logaritmo de 35 es 1,54, y esto, multiplicado por −61 milivoltios, es −94 milivoltios. Por lo tanto, si los iones de potasio fueran el único factor causante del potencial de reposo, el potencial de reposo *dentro de la fibra* sería igual a -94 milivoltios, como se muestra en la figura.

Contribución de la difusión de sodio a través de la membrana nerviosa. **Figura 5-5*B*** muestra la adición de una ligera permeabilidad de la membrana nerviosa a los iones de sodio, causada por la diminuta difusión de los iones de sodio a través del K$^+$-N / A$^+$ canales de fuga. La proporción de iones de sodio desde el interior al exterior de la membrana es 0,1, lo que da un potencial de Nernst calculado para el interior de la membrana de +61 milivoltios. También se muestra en**Figura 5-5*B*** es el potencial de Nernst para la difusión de potasio de -94 milivoltios. ¿Cómo interactúan estos entre sí y cuál será el potencial sumado? Esta pregunta se puede responder utilizando la ecuación de Goldman descrita anteriormente. Intuitivamente, se puede ver que si la membrana es muy permeable al potasio pero sólo ligeramente permeable al sodio, la difusión del potasio contribuye mucho más al potencial de membrana que la difusión del sodio. En la fibra nerviosa normal, la permeabilidad de la membrana al potasio es aproximadamente 100 veces mayor que su permeabilidad al sodio. Usando este valor en la ecuación de Goldman, y considerando solo sodio y potasio, da un potencial dentro de la membrana de -86 milivoltios, que está cerca del potencial de potasio que se muestra en la figura.

Contribución del Na$^+$-K$^+$ Bomba. En **Figura 5-5*C***, Entonces un$^+$-K$^+$ Se ha demostrado que la bomba proporciona una contribución adicional al potencial de reposo. Esta figura muestra que se produce un bombeo continuo de tres iones de sodio hacia el exterior por cada dos iones de potasio bombeados al interior de la membrana. El bombeo de más iones de sodio al exterior que los iones de potasio que se bombean al interior provoca una pérdida continua de cargas positivas desde el interior de la membrana, creando un grado adicional de negatividad (alrededor de -4 milivoltios adicionales) en el interior, más allá de lo que puede explicarse únicamente por difusión.

Por lo tanto, como se muestra en **Figura 5-5*C***, el miembro neto El potencial de brana cuando todos estos factores están operativos al mismo tiempo es de aproximadamente -90 milivoltios. Sin embargo, también se deben considerar iones adicionales, como el cloruro, al calcular el potencial de membrana.

En resumen, los potenciales de difusión por sí solos causados por la difusión de potasio y sodio darían un potencial de membrana de aproximadamente -86 milivoltios, y casi todo esto está determinado por la difusión de potasio. Luego, el Na electrogénico de acción continua contribuye con -4 milivoltios adicionales al potencial de membrana.$^+$- K$^+$ bomba, y hay una contribución de iones de cloruro. Como se mencionó anteriormente, el potencial de membrana en reposo



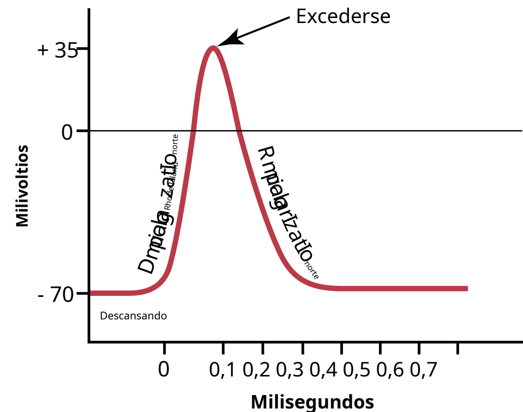


Figura 5-6 Potencial de acción típico registrado por el método que se muestra en la *Panel superior*.

varía en diferentes células desde tan solo alrededor de -10 milivoltios en los eritrocitos hasta tan alto como -90 milivoltios en las células del músculo esquelético.

POTENCIAL DE ACCIÓN DE NEURONAS

Las señales nerviosas son transmitidas por *los potenciales de acción,* que son cambios rápidos en el potencial de membrana que se diseminan rápidamente a lo largo de la membrana de la fibra nerviosa. Cada potencial de acción comienza con un cambio repentino del potencial de membrana negativo normal en reposo a un potencial positivo y termina con un cambio casi igualmente rápido de regreso al potencial negativo. Para conducir una señal nerviosa, el potencial de acción se mueve a lo largo de la fibra nerviosa hasta que llega al final de la fibra.

El panel superior de **Figura 5-6** muestra los cambios que ocurren en la membrana durante el potencial de acción, con la transferencia de cargas positivas al interior de la fibra en su inicio y el retorno de cargas positivas al exterior en su extremo. El panel inferior muestra gráficamente los cambios sucesivos en el potencial de membrana durante unos pocos Diez milésimas de segundo, que ilustra el inicio explosivo del potencial de acción y la recuperación casi igualmente rápida.

Las etapas sucesivas del potencial de acción son las siguientes.

Etapa de reposo. La etapa de reposo es el potencial de membrana en reposo antes de que comience el potencial de acción. Se dice que la membrana está "polarizada" durante esta etapa debido al potencial de membrana negativo de −70 milivoltios que está presente.

Etapa de despolarización. En este momento, la membrana se vuelve repentinamente permeable a los iones de sodio, lo que permite una rápida difusión de los iones de sodio cargados positivamente al interior del axón. El estado polarizado normal de -70 milivoltios es inmediatamente neutralizado por los iones de sodio cargados positivamente que ingresan, y el potencial aumenta rápidamente en la dirección positiva, un proceso llamado *despolarización.*

En las fibras nerviosas grandes, el gran exceso de iones de sodio positivos que se mueven hacia el interior hace que el potencial de membrana sobrepase el nivel cero y se vuelva algo positivo. En algunas fibras más pequeñas, así como en muchas neuronas del sistema nervioso central, el potencial simplemente se acerca al nivel cero y no se sobrepasa al estado positivo.

Etapa de repolarización. En unas pocas diez milésimas de segundo después de que la membrana se vuelve altamente permeable a los iones de sodio, los canales de sodio comienzan a cerrarse y los canales de potasio se abren en mayor grado de lo normal. Luego, la difusión rápida de iones de potasio hacia el exterior restablece el potencial de membrana en reposo negativo normal, que se denomina *repolarización* de la membrana.

Para explicar más detalladamente los factores que causan tanto la despolarización como la repolarización, describiremos las características especiales de otros dos tipos de canales de transporte a través de la membrana nerviosa, los canales de sodio y potasio dependientes de voltaje.

CANALES DE SODIO Y POTASIO CON CONTROL DE VOLTAJE

El factor necesario para causar tanto la despolarización como la repolarización de la membrana nerviosa durante el potencial de acción es el *canal de sodio dependiente de voltaje.* A *canal de potasio voltaje* También juega un papel importante en el aumento de la rapidez de la repolarización de la membrana.

Estos dos canales activados por voltaje se suman al Na^+ -K^+ bomba y la K^+ canales de fuga.

Activación e inactivación del canal de sodio dependiente de voltaje

El panel superior de **Figura 5-7** muestra el canal de sodio dependiente de voltaje en tres estados separados. Este canal tiene dos *puertas*: Uno cerca del exterior del canal llamado *puerta de activación,* y otro cerca del interior llamado *puerta de inactivación.* La parte superior izquierda de la figura muestra el estado de estas dos puertas en la membrana en reposo normal cuando el potencial de membrana es de -70 milivoltios. En este estado, la puerta de activación está cerrada, lo que evita cualquier entrada de iones de sodio al interior de la fibra a través de estos canales de sodio.

Activación del canal de sodio. Cuando el potencial de membrana se vuelve menos negativo que durante el estado de reposo, subiendo de −70 milivoltios a cero, finalmente alcanza un voltaje, generalmente alrededor de −55 milivoltios, que causa una conformación repentina.

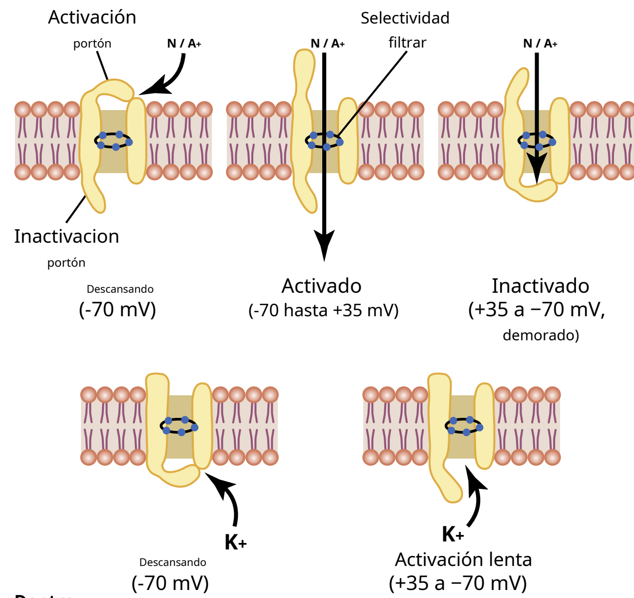


Figura 5-7 Características del sodio dependiente de voltaje *(cima)* y potasio *(fondo)* canales, que muestran la activación e inactivación sucesivas de los canales de sodio y la activación retardada de los canales de potasio cuando el potencial de membrana cambia del valor negativo normal en reposo a un valor positivo.

cambie la puerta de activación, girándola hasta la posición abierta. Durante esto *estado activado,* Los iones de sodio pueden fluir hacia adentro a través del canal, aumentando la permeabilidad al sodio de la membrana entre 500 y 5000 veces.

Inactivación del canal de sodio. El panel superior derecho de **Figura 5-7** muestra un tercer estado del canal de sodio. El mismo aumento de voltaje que abre la puerta de activación también cierra la puerta de inactivación. Sin embargo, la puerta de inactivación se cierra unas diez milésimas de segundo después de que se abre la puerta de activación. Es decir, el cambio conformacional que cambia la puerta de inactivación al estado cerrado es un proceso más lento que el cambio conformacional que abre la puerta de activación. Por lo tanto, después de que el canal de sodio haya permanecido abierto durante unas diez milésimas de segundo, la puerta de inactivación se cierra y los iones de sodio ya no pueden fluir hacia el interior de la membrana. En este punto, el potencial de membrana comienza a regresar al estado de reposo de la membrana, que es el proceso de repolarización.

Otra característica importante del proceso de inactivación del canal de sodio es que la puerta de inactivación no se volverá a abrir hasta que el potencial de membrana regrese o se acerque al nivel de potencial de membrana en reposo original. Por lo tanto, normalmente no es posible que los canales de sodio se vuelvan a abrir sin antes repolarizar la fibra nerviosa.

Canal de potasio dependiente de voltaje y su activación

El panel inferior de **Figura 5-7** muestra el canal de potasio dependiente de voltaje en dos estados: durante el estado de reposo

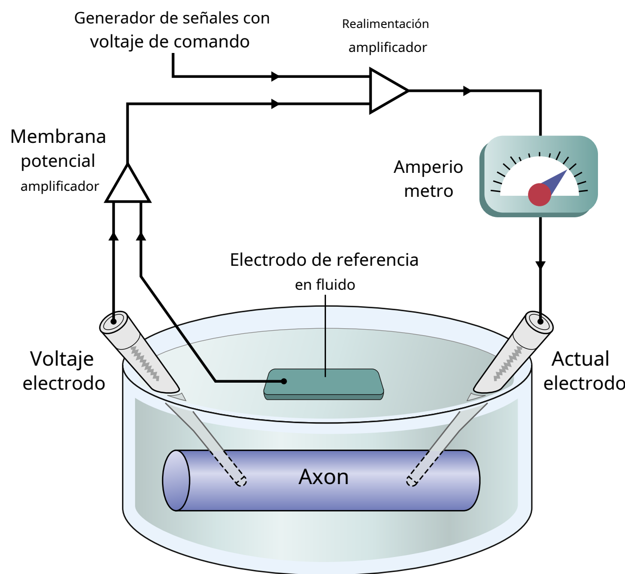


Figura 5-8 Método de pinza de voltaje para estudiar el flujo de iones a través de canales específicos.

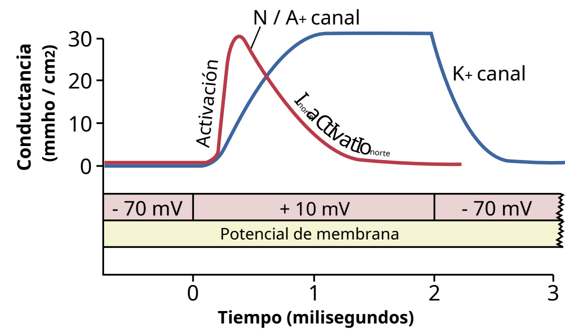


Figura 5-9 Cambios típicos en la conductancia de los canales iónicos de sodio y potasio cuando el potencial de membrana aumenta repentinamente del valor normal en reposo de -70 milivoltios a un valor positivo de + 10 milivoltios por 2 milisegundos. Esta figura muestra que los canales de sodio se abren (activan) y luego se cierran (inactivan) antes del final de los 2 milisegundos, mientras que los canales de potasio solo se abren (activan), y la velocidad de apertura es mucho más lenta que la de los canales de sodio.

(izquierda) y hacia el final del potencial de acción (derecha). Durante el estado de reposo, la puerta del canal de potasio se cierra y se evita que los iones de potasio pasen a través de este canal hacia el exterior. Cuando el potencial de membrana aumenta de -70 milivoltios a cero, este cambio de voltaje provoca una apertura conformacional de la puerta y permite una mayor difusión de potasio hacia afuera a través del canal. Sin embargo, debido al ligero retraso en la apertura de los canales de potasio, estos se abren, en su mayor parte, aproximadamente al mismo tiempo que los canales de sodio comienzan a cerrarse debido a la inactivación. Por lo tanto, la disminución de la entrada de sodio a la célula y el aumento simultáneo de la salida de potasio de la célula se combinan para acelerar el proceso de repolarización, lo que lleva a la recuperación completa del potencial de membrana en reposo en unos pocos 10,

El método de pinza de voltaje para medir el efecto del voltaje en la apertura y el cierre de

Canales La investigación original que condujo a la comprensión cuantitativa de los canales de sodio y potasio fue tan ingeniosa que dio lugar a premios Nobel para los científicos responsables, Hodgkin y Huxley, en 1963. La esencia de estos estudios se muestra en **Cifras. 5-8 y 5-9**.

Figura 5-8 muestra el *método de abrazadera de voltaje,* que se utiliza para medir el flujo de iones a través de los diferentes canales. Al usar este aparato, se insertan dos electrodos en la fibra nerviosa. Uno de estos electrodos se usa para medir el voltaje del potencial de membrana y el otro se usa para conducir corriente eléctrica hacia adentro o hacia afuera de la fibra nerviosa.

Este aparato se utiliza de la siguiente manera. El investigador decide qué voltaje establecer dentro de la fibra nerviosa. Luego, la parte electrónica del aparato se ajusta al voltaje deseado, inyectando automáticamente electricidad positiva o negativa a través del electrodo de corriente a la velocidad requerida para mantener el voltaje, según lo medido.

por el electrodo de tensión, al nivel fijado por el operador. Cuando el potencial de membrana aumenta repentinamente por esta abrazadera de voltaje de -70 milivoltios a cero, los canales de sodio y potasio activados por voltaje se abren y los iones de sodio y potasio comienzan a fluir a través de los canales. Para contrarrestar el efecto de estos movimientos de iones en el ajuste deseado del voltaje intracelular, se inyecta corriente eléctrica automáticamente a través del electrodo de corriente de la pinza de voltaje para mantener el voltaje intracelular en el nivel cero constante requerido. Para alcanzar este nivel, la corriente inyectada debe ser igual pero de polaridad opuesta al flujo de corriente neta a través de los canales de la membrana. Para medir cuánto flujo de corriente está ocurriendo en cada instante, el electrodo de corriente está conectado a un amperímetro que registra el flujo de corriente,
Figura 5-8.

Finalmente, el investigador ajusta las concentraciones de los iones a niveles distintos de los normales tanto dentro como fuera de la fibra nerviosa y repite el estudio. Este experimento se puede realizar fácilmente cuando se utilizan grandes fibras nerviosas extraídas de algunos invertebrados, especialmente el axón del calamar gigante, que en algunos casos tiene hasta 1 milímetro de diámetro. Cuando el sodio es el único ión penetrante en las soluciones dentro y fuera del axón del calamar, la pinza de voltaje mide el flujo de corriente solo a través de los canales de sodio. Cuando el potasio es el único ion permeable, se mide el flujo de corriente solo a través de los canales de potasio.

Otro medio para estudiar el flujo de iones a través de un tipo de canal individual es bloquear un tipo de canal a la vez. Por ejemplo, los canales de sodio pueden bloquearse con una toxina llamada tetrodotoxina cuando se aplica al exterior de la membrana celular donde se encuentran las puertas de activación del sodio. Por el contrario, el ión tetraetilamonio bloquea los canales de potasio cuando se aplica al interior de la fibra nerviosa.

Figura 5-9 muestra cambios típicos en la conductancia de los canales de sodio y potasio activados por voltaje cuando el potencial de membrana cambia repentinamente mediante el uso de la pinza de voltaje, de −70 milivoltios a +10 milivoltios y luego, 2 milisegundos más tarde, de nuevo a −70 milivoltios. Nota

la apertura repentina de los canales de sodio (la etapa de activación) dentro de una pequeña fracción de milisegundo después de que el potencial de membrana aumenta al valor positivo. Sin embargo, durante el siguiente milisegundo más o menos, los canales de sodio se cierran automáticamente (la etapa de inactivación).

Obsérvese la apertura (activación) de los canales de potasio, que se abren con menos rapidez y alcanzan su estado de apertura total sólo después de que los canales de sodio se hayan cerrado casi por completo. Además, una vez que los canales de potasio se abren, permanecen abiertos durante toda la duración del potencial de membrana positivo y no se vuelven a cerrar hasta que el potencial de membrana vuelve a disminuir a un valor negativo.

RESUMEN DE ACONTECIMIENTOS QUE PROVOCAN EL POTENCIAL DE ACCIÓN

Figura 5-10 resume los eventos secuenciales que ocurren durante y poco después del potencial de acción. La parte inferior de la figura muestra los cambios en la conductancia de la membrana para los iones de sodio y potasio. Durante el estado de reposo, antes de que comience el potencial de acción, la conductancia de los iones de potasio es de 50 a 100 veces mayor que la conductancia de los iones de sodio. Esta disparidad es causada por una fuga mucho mayor de iones de potasio que de iones de sodio a través de los canales de fuga. Sin embargo, al inicio del potencial de acción, los canales de sodio se activan casi instantáneamente y permiten un aumento de hasta 5000 veces en la conductancia del sodio. El proceso de inactivación luego cierra los canales de sodio.

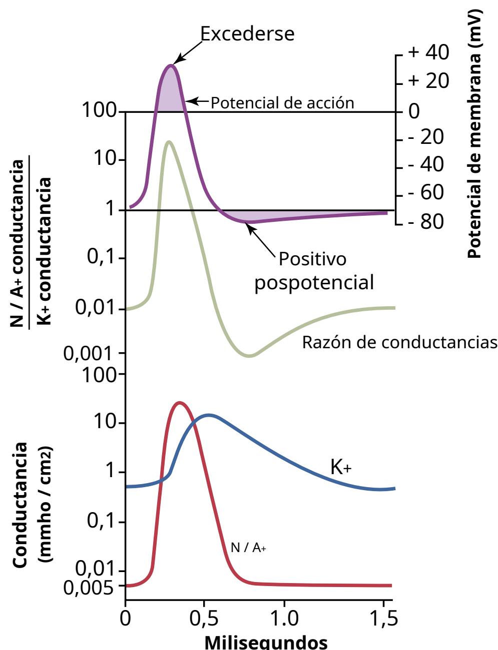


Figura 5-10 Cambios en la conductancia de sodio y potasio durante el curso del potencial de acción. La conductancia del sodio aumenta varios miles de veces durante las primeras etapas del potencial de acción, mientras que la conductancia del potasio aumenta sólo unas 30 veces durante las últimas etapas del potencial de acción y durante un breve período a partir de entonces. (Estas curvas se construyeron a partir de la teoría presentada en los artículos de Hodgkin y Huxley, pero transpuestos de un axón de calamar para aplicarlos a los potenciales de membrana de las fibras nerviosas de los grandes mamíferos).

dentro de otra fracción de milisegundo. El inicio del potencial de acción también inicia la activación por voltaje de los canales de potasio, lo que hace que comiencen a abrirse más lentamente, una fracción de milisegundo después de que se abren los canales de sodio. Al final del potencial de acción, el retorno del potencial de membrana al estado negativo hace que los canales de potasio vuelvan a cerrarse a su estado original pero, nuevamente, solo después de un milisegundo adicional o más de retraso.

La parte media de **Figura 5-10** muestra la relación de conductancia de sodio a potasio en cada instante durante el potencial de acción, y por encima de esta representación está el potencial de acción en sí. Durante la primera parte del potencial de acción, la proporción de conductancia de sodio a potasio aumenta más de 1000 veces. Por lo tanto, fluyen muchos más iones de sodio al interior de la fibra que iones de potasio al exterior. Esto es lo que hace que el potencial de membrana se vuelva positivo en el inicio del potencial de acción. Luego, los canales de sodio comienzan a cerrarse y los canales de potasio comienzan a abrirse; por tanto, la relación de conductancia se desplaza mucho a favor de la alta conductancia de potasio pero la baja de sodio. Este cambio permite una pérdida muy rápida de iones de potasio hacia el exterior pero un flujo virtualmente nulo de iones de sodio hacia el interior. Como consecuencia,

Funciones de otros iones durante el potencial de acción

Hasta ahora, hemos considerado solo las funciones de los iones de sodio y potasio en la generación del potencial de acción. Deben considerarse al menos otros dos tipos de iones, los aniones negativos y los iones de calcio.

Iones cargados negativamente impermeables (aniones) en el interior el axón nervioso. Dentro del axón hay muchos iones cargados negativamente que no pueden atravesar los canales de la membrana. Incluyen los aniones de moléculas de proteínas y de muchos compuestos orgánicos de fosfato y compuestos de sulfato, entre otros. Debido a que estos iones no pueden salir del interior del axón, cualquier déficit de iones positivos dentro de la membrana deja un exceso de estos aniones negativos impermeables. Por lo tanto, estos iones negativos impermeables son responsables de la carga negativa dentro de la fibra cuando hay un déficit neto de iones de potasio cargados positivamente y otros iones positivos.

Iones de calcio. Las membranas de casi todas las células del cuerpo tienen una bomba de calcio similar a la bomba de sodio, y el calcio actúa junto con (o en lugar de) el sodio en algunas células para causar la mayor parte del potencial de acción. Al igual que la bomba de sodio, la bomba de calcio transporta iones de calcio desde el interior hacia el exterior de la membrana celular (o hacia el retículo endoplásmico de la célula), creando un gradiente de iones de calcio de aproximadamente 10.000 veces. Este proceso deja una concentración celular interna de iones de calcio de aproximadamente 10^{-7} molar, en contraste con una concentración externa de aproximadamente 10^{-3} molar.

Además, hay *canales de calcio dependientes de voltaje*. Debido a que la concentración de iones calcio es más de 10.000 veces mayor en el líquido extracelular que en el intracelular, existe un tremendo gradiente de difusión y electrificación.

fuerza impulsora troquímica para el flujo pasivo de iones de calcio en las células. Estos canales son ligeramente permeables a los iones sodio y calcio, pero su permeabilidad al calcio es aproximadamente 1000 veces mayor que al sodio en condiciones fisiológicas normales. Cuando los canales se abren en respuesta a un estímulo que despolariza la membrana celular, los iones de calcio fluyen hacia el interior de la célula.

Una función principal de los canales de iones de calcio dependientes de voltaje es contribuir a la fase de despolarización del potencial de acción en algunas células. Sin embargo, la compuerta de los canales de calcio es relativamente lenta, requiriendo de 10 a 20 veces más tiempo para la activación que para los canales de sodio. Por esta razón, a menudo se les llama*canales lentos,* en contraste con los canales de sodio, que se denominan *canales rápidos.*
Por tanto, la apertura de los canales de calcio proporciona una despolarización más sostenida, mientras que los canales de sodio juegan un papel clave en el inicio de los potenciales de acción.

Los canales de calcio son numerosos en el músculo cardíaco y el músculo liso. De hecho, en algunos tipos de músculo liso, los canales rápidos de sodio apenas están presentes; por lo tanto, los potenciales de acción son causados casi en su totalidad por la activación de canales de calcio lentos.

Aumento de la permeabilidad de los canales de sodio cuando hay un déficit de iones de calcio. La concentración de Los iones de calcio en el líquido extracelular también tienen un efecto profundo en el nivel de voltaje al que se activan los canales de sodio. Cuando hay un déficit de iones de calcio, los canales de sodio se activan (abren) por un pequeño aumento del potencial de membrana desde su nivel normal muy negativo. Por lo tanto, la fibra nerviosa se vuelve muy excitable, a veces descargándose repetidamente sin provocación, en lugar de permanecer en el estado de reposo. De hecho, la concentración de iones de calcio debe caer solo un 50% por debajo de lo normal antes de que ocurra una descarga espontánea en algunos nervios periféricos, lo que a menudo causa*tetania muscular."* La tetania muscular a veces es letal debido a la contracción tetánica de los músculos respiratorios.

La forma probable en que los iones de calcio afectan los canales de sodio es la siguiente. Estos iones parecen unirse a las superficies exteriores de la proteína del canal de sodio. Las cargas positivas de estos iones de calcio, a su vez, alteran el estado eléctrico de la proteína del canal de sodio, alterando así el nivel de voltaje requerido para abrir la puerta de sodio.

INICIACIÓN DEL POTENCIAL DE ACCIÓN

Hasta ahora, hemos explicado la permeabilidad cambiante de sodio y potasio de la membrana, así como el desarrollo del potencial de acción, pero no hemos explicado qué inicia el potencial de acción.

Un ciclo de retroalimentación positiva abre los canales de sodio. Mientras la membrana de la fibra nerviosa permanezca intacta, no se produce ningún potencial de acción en el nervio normal. Sin embargo, si cualquier evento causa un aumento inicial suficiente en el potencial de membrana desde -70 milivoltios hacia el nivel cero, el voltaje ascendente hará que muchos canales de sodio activados por voltaje comiencen a abrirse. Esta ocurrencia permite la entrada rápida de iones de sodio, lo que causa una mayor aumento en el potencial de membrana, abriendo así aún más canales de sodio dependientes de voltaje y permitiendo más flujo de iones de sodio al interior de la fibra. Este proceso es un ciclo de retroalimentación positiva que, una vez que la retroalimentación es lo suficientemente fuerte, continúa hasta que todos los canales de sodio activados por voltaje se han activado (abierto). Luego, en otra fracción de milisegundo, el potencial de membrana ascendente provoca el cierre de los canales de sodio y la apertura de los canales de potasio, y el potencial de acción termina pronto.

El inicio del potencial de acción ocurre solo después de que se alcanza el potencial de umbral. No se producirá un potencial de acción hasta que el aumento inicial del potencial de membrana sea lo suficientemente grande como para crear la retroalimentación positiva descrita en el párrafo anterior. Esto ocurre cuando la cantidad de iones de sodio que ingresan a la fibra es mayor que la cantidad de iones de potasio que salen de la fibra. Por lo general, se requiere un aumento repentino del potencial de membrana de 15 a 30 milivoltios. Por lo tanto, un aumento repentino en el potencial de membrana en una fibra nerviosa grande, desde -70 milivoltios hasta aproximadamente -55 milivoltios, generalmente causa el desarrollo explosivo de un potencial de acción. Este nivel de -55 milivoltios se dice que es el *umbral* para estimulación.

PROPAGACIÓN DEL POTENCIAL DE ACCIÓN

En los párrafos anteriores, discutimos el potencial de acción como si ocurriera en un punto de la membrana. Sin embargo, un potencial de acción provocado en cualquier punto de una membrana excitable normalmente excita porciones adyacentes de la membrana, lo que da como resultado la propagación del potencial de acción a lo largo de la membrana. Este mecanismo se demuestra en**Figura 5-11**.

Figura 5-11*A* muestra una fibra nerviosa en reposo normal, y **Figura 5-11*B*** muestra una fibra nerviosa que se ha excitado en su porción media, que de repente desarrolla una mayor permeabilidad al sodio. los*flechas* muestran un circuito local de flujo de corriente desde las áreas despolarizadas de la membrana a las áreas adyacentes de la membrana en reposo. Es decir, los iones de sodio que se difunden hacia adentro transportan cargas eléctricas positivas a través de la membrana despolarizada y luego durante varios milímetros en ambas direcciones a lo largo del núcleo del axón. Estas cargas positivas aumentan el voltaje en una distancia de 1 a 3 milímetros dentro de la fibra mielinizada grande por encima del valor de voltaje umbral para iniciar un potencial de acción. Por lo tanto, los canales de sodio en estas nuevas áreas se abren inmediatamente, como se muestra en **Figura 5-11*C***
y ***D***, y el potencial de acción explosiva se propaga. Estas áreas recién despolarizadas producen aún más circuitos locales de flujo de corriente más a lo largo de la membrana, provocando progresivamente más y más despolarización. Por tanto, el proceso de despolarización recorre toda la longitud de la fibra. Esta transmisión del proceso de despolarización a lo largo de un nervio o fibra muscular se denomina*nervio* o *impulso muscular.*

Dirección de propagación. Como se demostró en **Figura 5-11**, una membrana excitable no tiene una sola dirección de propagación, pero el potencial de acción viaja en todas las direcciones alejándose del estímulo, incluso a lo largo de todas las ramas de una fibra nerviosa, hasta que toda la membrana se despolariza.

Principio de todo o nada. Una vez que se ha provocado un potencial de acción en cualquier punto de la membrana de una fibra normal, el proceso de despolarización viaja por toda la membrana si las condiciones son las adecuadas, pero no viaja en absoluto si las condiciones no son las adecuadas. Este principio se llama*principio de todo o nada,* y se aplica a todos los tejidos excitables normales. Ocasionalmente, el potencial de acción alcanza un punto en la membrana en el que no genera suficiente voltaje para estimular la siguiente área de la membrana. Cuando ocurre esta situación, la propagación de la despolarización se detiene. Por lo tanto, para que se produzca la propagación continua de un impulso, la relación entre el potencial de acción y el umbral de excitación debe ser en todo momento mayor que 1. Este requisito de "mayor que 1" se denomina *factor de seguridad* para la propagación.

RESTABLECIMIENTO DE LOS GRADIENTES IÓNICOS DE SODIO Y POTASIO DESPUÉS DE QUE SE COMPLETEN LOS POTENCIALES DE ACCIÓN: IMPORTANCIA DEL METABOLISMO ENERGÉTICO

La transmisión de cada potencial de acción a lo largo de una fibra nerviosa reduce ligeramente las diferencias de concentración de sodio y potasio dentro y fuera de la membrana porque los iones de sodio se difunden hacia el interior durante la despolarización y los iones de potasio se difunden hacia el exterior durante la despolarización.

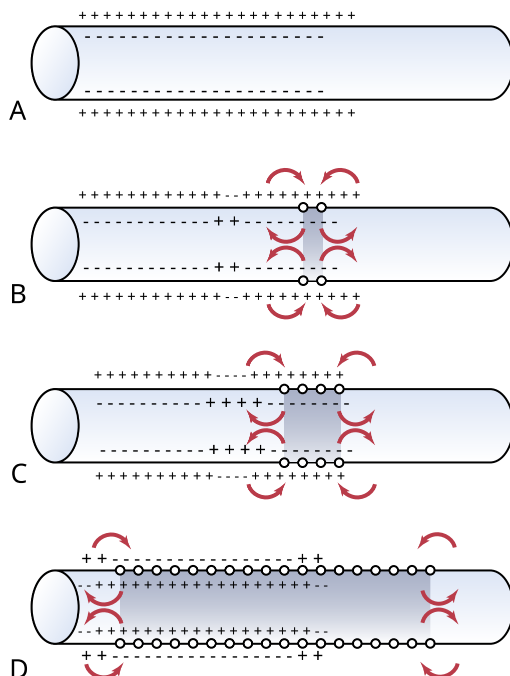


Figura 5-11 A – D, Propagación de potenciales de acción en ambas direcciones a lo largo de una fibra conductora.

repolarización. Para un solo potencial de acción, este efecto es tan pequeño que no se puede medir. De hecho, las fibras nerviosas grandes pueden transmitir de 100.000 a 50 millones de impulsos antes de que las diferencias de concentración alcancen el punto en que cesa la conducción del potencial de acción. Sin embargo, con el tiempo, se hace necesario restablecer las diferencias de concentración de membranas de sodio y potasio, lo que se logra mediante la acción del sodio.$^+$-K$^+$ bombee de la misma manera que se describió anteriormente para el establecimiento original del potencial de reposo. Es decir, los iones de sodio que se han difundido al interior de la célula durante los potenciales de acción y los iones de potasio que se han difundido al exterior deben ser devueltos a su estado original por el Na.$^+$-K$^+$ bomba. Debido a que esta bomba requiere energía para su funcionamiento, esta "recarga" de la fibra nerviosa es un proceso metabólico activo, que utiliza energía derivada del sistema de energía de adenosina trifosfato (ATP) de la célula.**Figura 5-12** muestra que la fibra nerviosa produce un aumento de calor durante la recarga, que es una medida del gasto de energía cuando aumenta la frecuencia del impulso nervioso.

Una característica especial de la Na$^+$-K$^+$ La bomba de ATP consiste en que su grado de actividad se ve fuertemente estimulado cuando el exceso de iones de sodio se acumula dentro de la membrana celular. De hecho, la actividad de bombeo aumenta aproximadamente en proporción a la tercera potencia de esta concentración de sodio intracelular. A medida que la concentración interna de sodio aumenta de 10 a 20 mEq / L, la actividad de la bomba no solo se duplica, sino que aumenta aproximadamente ocho veces. Por lo tanto, es fácil entender cómo el proceso de recarga de la fibra nerviosa se puede poner en movimiento rápidamente cuando las diferencias de concentración de iones de sodio y potasio a través de la membrana comienzan a disminuir.

MESETA EN ALGUNOS POTENCIALES DE ACCIÓN

En algunos casos, la membrana excitada no se repolariza inmediatamente después de la despolarización; en cambio, el potencial permanece en una meseta cerca del pico del potencial de pico durante muchos milisegundos antes de que comience la repolarización. Tal meseta se muestra en**Figura 5-13**; uno puede ver fácilmente que

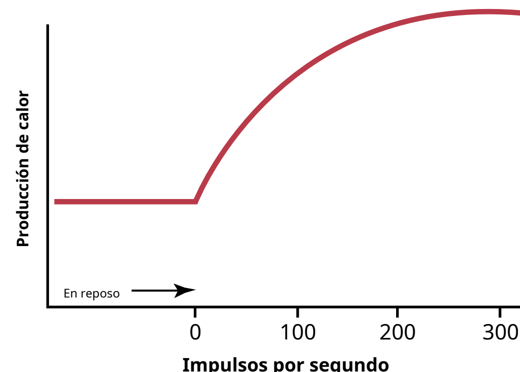


Figura 5-12 Producción de calor en una fibra nerviosa en reposo y con ritmos de estimulación que aumentan progresivamente.

la meseta prolonga en gran medida el período de despolarización. Este tipo de potencial de acción ocurre en las fibras del músculo cardíaco, donde la meseta dura entre 0,2 y 0,3 segundos y hace que la contracción del músculo cardíaco dure el mismo período prolongado.

La causa de la meseta es una combinación de varios factores. Primero, en el músculo cardíaco, dos tipos de canales contribuyen al proceso de despolarización: (1) los canales de sodio habituales activados por voltaje, llamados*canales rápidos;* y (2) canales de calcio-sodio activados por voltaje *(Canales de calcio tipo L)*, que tardan en abrirse y, por lo tanto, se denominan *canales lentos.* La apertura de los canales rápidos provoca la parte de pico del potencial de acción, mientras que la apertura prolongada de los canales lentos de calcio y sodio permite principalmente que los iones de calcio entren en la fibra, que es en gran parte responsable de la parte de meseta del potencial de acción.

Otro factor que puede ser en parte responsable de la meseta es que los canales de potasio activados por voltaje se abren más lentamente de lo habitual, y a menudo no se abren mucho hasta el final de la meseta. Este factor retrasa el retorno del potencial de membrana hacia su valor negativo normal de -70 milivoltios. La meseta termina cuando los canales de calcio y sodio se cierran y aumenta la permeabilidad a los iones de potasio.

RITMICIDAD DE ALGUNOS TEJIDOS EXCITABLES: DESCARGA REPETITIVA

Las descargas autoinducidas repetitivas ocurren normalmente en el corazón, en la mayoría de los músculos lisos y en muchas de las neuronas del sistema nervioso central. Estas descargas rítmicas causan lo siguiente: (1) latido rítmico del corazón; (2) peristaltismo rítmico de los intestinos; y (3) eventos neuronales como el control rítmico de la respiración.

Además, casi todos los demás tejidos excitables pueden descargar repetidamente si el umbral de estimulación de las células del tejido se reduce a un nivel suficientemente bajo. Por ejemplo, incluso las fibras nerviosas grandes y las fibras del músculo esquelético, que normalmente son muy estables, se descargan repetidamente cuando se colocan en una solución que contiene el fármaco *veratridina*, que activa los canales de iones de sodio, o cuando la concentración de iones de calcio disminuye por debajo de un valor crítico, lo que aumenta la permeabilidad al sodio de la membrana.

Proceso de reexcitación necesario para la ritmicidad espontánea. Para que se produzca la ritmicidad espontánea, la membrana, incluso en su estado natural, debe ser lo suficientemente permeable a los iones de sodio (oa los iones de calcio y sodio a través de los canales lentos de calcio y sodio) para permitir la despolarización automática de la membrana. Por lo tanto,**Figura 5-14** muestra que el potencial de membrana en reposo en el centro de control rítmico del corazón es sólo de -60 a -70 milivoltios, que no es suficiente voltaje negativo para mantener los canales de sodio y calcio totalmente cerrados. Por lo tanto, ocurre la siguiente secuencia: (1) algunos iones de sodio y calcio fluyen hacia adentro; (2) esta actividad aumenta el voltaje de la membrana en la dirección positiva, lo que aumenta aún más la permeabilidad de la membrana;
(3) fluyen aún más iones hacia el interior; y (4) la permeabilidad aumenta más, y así sucesivamente, hasta que se genera un potencial de acción. Luego, al final del potencial de acción, la membrana se repolariza. Después de otro retraso de milisegundos o segundos, la excitabilidad espontánea provoca de nuevo la despolarización y se produce un nuevo potencial de acción de forma espontánea. Este ciclo continúa una y otra vez y provoca una excitación rítmica autoinducida del tejido excitable.

¿Por qué la membrana del centro de control cardíaco no se despolariza inmediatamente después de que se ha repolarizado, en lugar de retrasarse casi 1 segundo antes del inicio del siguiente potencial de acción? La respuesta se puede encontrar observando la curva denominada "conductancia de potasio" en **Figura 5-14**. Esta curva muestra que hacia el final de cada potencial de acción, y continuando durante un corto período a partir de entonces, la membrana se vuelve más permeable a los iones de potasio. El aumento de la salida de iones de potasio transporta un gran número de cargas positivas al exterior de la membrana, lo que deja considerablemente más negatividad dentro de la fibra de lo que ocurriría de otro modo. Esto continúa durante casi 1 segundo después de que finaliza el potencial de acción anterior, dibujando así el potencial de membrana.

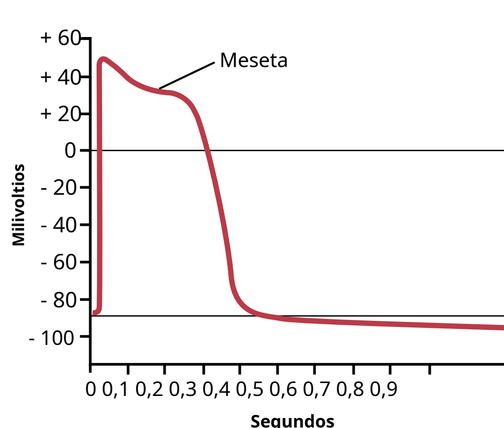


Figura 5-13 Potencial de acción (en milivoltios) de una fibra de Purkinje del corazón, que muestra una meseta.

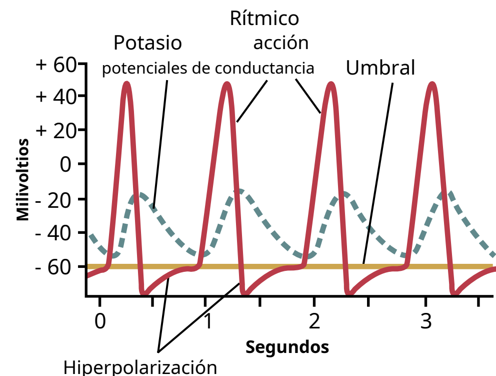


Figura 5-14 Potenciales de acción rítmicos (en milivoltios) similares a los registrados en el centro de control rítmico del corazón. Obsérvese su relación con la conductancia del potasio y con el estado de hiperpolarización.

más cercano al potencial de potasio Nernst. Este estado, llamado *hiperpolarización,* también se muestra en **Figura 5-14**. Mientras exista este estado, no se producirá la autoexcitación. Sin embargo, el aumento de la conductancia de potasio (y el estado de hiperpolarización) desaparece gradualmente, como se muestra después de que se completa cada potencial de acción en la figura, lo que permite nuevamente que el potencial de membrana aumente hasta el límite.*umbral* para la excitación. Entonces, de repente, surge un nuevo potencial de acción y el proceso se repite una y otra vez.

CARACTERÍSTICAS ESPECIALES DE LA TRANSMISIÓN DE SEÑALES EN TRONCOS NERVIOSOS

Fibras nerviosas mielinizadas y amielínicas. **Figura 5-15** muestra una sección transversal de un pequeño nervio típico, que revela muchas fibras nerviosas grandes que constituyen la mayor parte del área de la sección transversal. Sin embargo, una mirada más cuidadosa revela muchas más fibras pequeñas que se encuentran entre las grandes. Las fibras grandes son*mielinizado* y los pequeños son *amielínico.* El tronco nervioso promedio contiene aproximadamente el doble de fibras amielínicas que de fibras mielinizadas.

Figura 5-16 ilustra esquemáticamente las características de una fibra mielinizada típica. El núcleo central de la fibra es el *axón,* y la membrana del axón es la membrana que realmente conduce el potencial de acción. El axón está lleno en su centro con *axoplasma,* que es un líquido intracelular viscoso. Rodeando el axón hay un*vaina de mielina* que a menudo es mucho más grueso que el propio axón. Aproximadamente una vez cada 1 a 3 milímetros a lo largo de la vaina del*nodo de Ranvier.*

La vaina de mielina se deposita alrededor del axón por *Células de Schwann* en la siguiente manera. La membrana de una célula de Schwann envuelve primero el axón. Luego, la célula de Schwann rota alrededor del axón muchas veces, depositando múltiples capas de membrana celular de Schwann que contienen la sustancia lipídica.*esfingomielina.* Esta sustancia es una excelente aislante eléctrico que reduce el flujo de iones a través de la membrana unas 5000 veces. En la unión entre cada dos células de Schwann sucesivas a lo largo del axón, queda una pequeña área no aislada de solo 2 a 3 micrómetros de longitud donde los iones aún pueden fluir con facilidad a través de la membrana del axón entre el líquido extracelular y el líquido intracelular dentro del axón. Esta zona se llama*nodo de Ranvier.*

Conducción saltatoria en fibras mielinizadas de nodo a nodo. Aunque casi ningún ión puede fluir a través de las gruesas vainas de mielina de los nervios mielinizados, pueden fluir con facilidad a través de los nodos de Ranvier. Por lo tanto, ocurren potenciales de acción.*solo en los nodos.* Sin embargo, los potenciales de acción se llevan a cabo de nodo a nodo por *conducción saltatoria*, como se muestra en **Figura 5-17**. Es decir, la corriente eléctrica fluye a través del líquido extracelular circundante fuera de la vaina de la yelina, así como a través del axoplasma dentro del axón de un nodo a otro, excitando nodos sucesivos uno tras otro. Así, el impulso nervioso salta a lo largo de la fibra, que es el origen del término*saltador.*

La conducción saltatoria es valiosa por dos razones:

1. Primero, al hacer que el proceso de despolarización salte a intervalos largos a lo largo del eje de la fibra nerviosa, este mecanismo aumenta la velocidad de transmisión nerviosa en las fibras mielinizadas entre 5 y 50 veces.

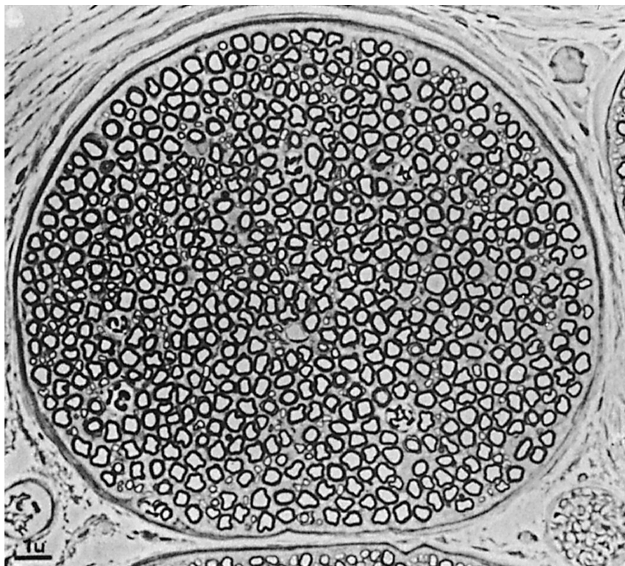


Figura 5-15 Sección transversal de un pequeño tronco nervioso que contiene fibras mielinizadas y amielínicas.

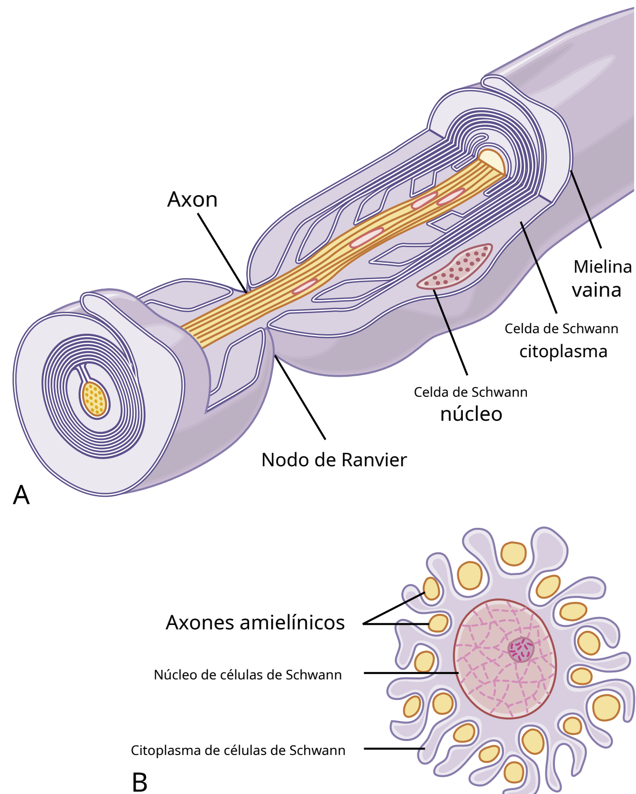


Figura 5-16 Función de la célula de Schwann para aislar las fibras nerviosas. **A**, Envoltura de una membrana celular de Schwann alrededor de un axón grande para formar la vaina de mielina de la fibra nerviosa mielinizada. **B**, Envoltura parcial de la membrana y el citoplasma de una célula de Schwann alrededor de múltiples fibras nerviosas amielínicas (mostradas en sección transversal). *(**A**, Modificado de Leeson TS, Leeson R: Histology. Filadelfia: WB Saunders, 1979.)*

2. En segundo lugar, la conducción saltatoria conserva energía para el axón porque solo los nodos se despolarizan, lo que permite tal vez 100 veces menos pérdida de iones de lo que sería necesario de otra manera y, por lo tanto, requiere mucho menos gasto de energía para restablecer las diferencias de concentración de sodio y potasio a lo largo de la región. membrana después de una serie de impulsos nerviosos.

El excelente aislamiento proporcionado por la membrana de mielina y la disminución de 50 veces en la capacitancia de la membrana también permiten que se produzca la repolarización con poca transferencia de iones.

Velocidad de conducción en fibras nerviosas. La velocidad de conducción del potencial de acción en las fibras nerviosas varía desde 0,25 m / s en las fibras amielínicas pequeñas hasta 100 m / s (más que la longitud de un campo de fútbol en un segundo) en las fibras mielinizadas grandes.

EXCITACIÓN: EL PROCESO DE OBTENER EL POTENCIAL DE ACCIÓN

Básicamente, cualquier factor que haga que los iones de sodio comiencen a difundirse hacia adentro a través de la membrana en cantidades suficientes puede desencadenar la apertura regenerativa automática de los canales de sodio. Esta apertura regenerativa automática puede resultar de *mecánico* alteración de la membrana, *químico* efectos sobre la membrana, o el paso de *electricidad* a través de la membrana. Todos estos enfoques se utilizan en diferentes puntos del cuerpo para provocar nervios o músculos. Potenciales de acción: presión mecánica para excitar las terminaciones nerviosas sensoriales de la piel, neurotransmisores químicos para transmitir señales de una neurona a la siguiente en el cerebro y corriente eléctrica para transmitir señales entre las sucesivas células musculares del corazón y el intestino.

Excitación de una fibra nerviosa por una carga negativa

Electrodo de metal. El medio habitual para excitar un nervio o un músculo en el laboratorio experimental es aplicar electricidad a la superficie del nervio o del músculo a través de dos pequeños electrodos, uno de los cuales está cargado negativamente y el otro cargado positivamente. Cuando se aplica electricidad de esta manera, la membrana excitable se estimula en el electrodo negativo.

Recuerde que el potencial de acción se inicia con la apertura de los canales de sodio activados por voltaje. Además, estos canales se abren por una disminución en el voltaje eléctrico normal en reposo a través de la membrana; es decir, la corriente negativa del electrodo disminuye el voltaje en el exterior de la membrana a un valor negativo más cercano al voltaje del potencial negativo dentro de la membrana. fibra. Este efecto disminuye el voltaje eléctrico a través de la membrana y permite que se abran los canales de sodio, lo que genera un potencial de acción. Por el contrario, en el electrodo positivo, la inyección de cargas positivas en el exterior de la membrana nerviosa aumenta la diferencia de voltaje a través de la membrana, en lugar de disminuirla. Este efecto provoca un estado de hiperpolarización,

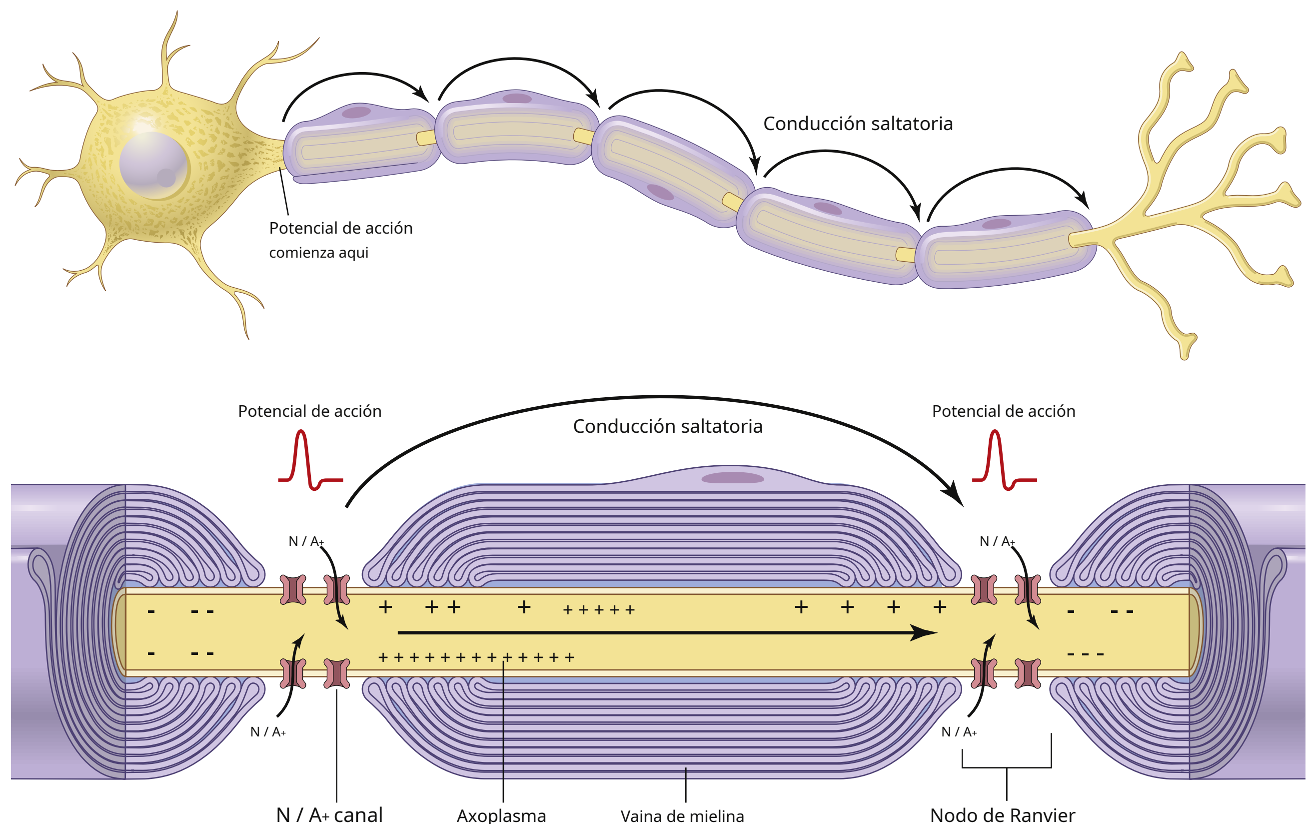


Figura 5-17 Conducción saltatoria a lo largo de un axón mielinizado. El flujo de corriente eléctrica de un nodo a otro se ilustra mediante el *flechas.*

Umbral de excitación y potenciales locales agudos. Es posible que un estímulo eléctrico negativo débil no pueda excitar una fibra. Sin embargo, cuando aumenta el voltaje del estímulo, llega un punto en el que tiene lugar la excitación. **Figura 5-18** muestra los efectos de los estímulos aplicados sucesivamente de fuerza progresiva. Un estímulo débil en el punto A hace que el potencial de membrana cambie de -70 a -65 milivoltios, pero este cambio no es suficiente para que se desarrollen los procesos de regeneración automática del potencial de acción. En el punto B, el estímulo es mayor, pero la intensidad aún no es suficiente. Sin embargo, el estímulo perturba el potencial de membrana localmente durante un milisegundo o más después de estos dos estímulos débiles. Estos cambios potenciales locales se denominan*potenciales locales agudos* y, cuando no logran provocar un potencial de acción, se les llama *potenciales subumbrales agudos.*

En el punto C en **Figura 5-18**, el estímulo es aún más fuerte. Ahora, el potencial local apenas ha alcanzado el *nivel de umbral* necesario para provocar un potencial de acción, pero esto ocurre solo después de un breve "período de latencia". En el punto D, el estímulo es aún más fuerte, el potencial local agudo también es más fuerte y el potencial de acción ocurre después de un período de latencia menor.

Por tanto, esta figura muestra que incluso un estímulo débil provoca un cambio de potencial local en la membrana, pero la intensidad del potencial local debe elevarse a un nivel umbral antes de que se active el potencial de acción.

PERÍODO REFRACTARIO DESPUÉS DE UN POTENCIAL DE ACCIÓN, DURANTE EL CUAL NO SE PUEDE OBTENER UN NUEVO ESTÍMULO

No puede ocurrir un nuevo potencial de acción en una fibra excitable mientras la membrana aún esté despolarizada del potencial de acción anterior. La razón de esta restricción es que poco después de que se inicia el potencial de acción, los canales de sodio (o canales de calcio, o ambos) se inactivan y ninguna cantidad de señal excitadora aplicada a estos canales en este punto abrirá las puertas de inactivación. La única condición que les permitirá reabrirse es que el potencial de membrana regrese ao cerca del original.

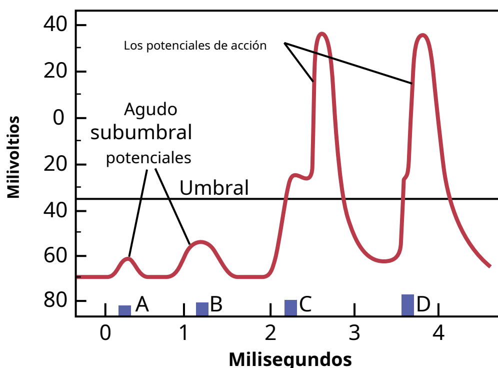


Figura 5-18 Efecto de estímulos de voltajes crecientes para provocar un potencial de acción. Nótese el desarrollo de potenciales subumbrales agudos cuando los estímulos están por debajo del valor umbral requerido para provocar un potencial de acción.

nivel de potencial de membrana en reposo. Luego, en otra pequeña fracción de segundo, las compuertas de inactivación de los canales se abren y se puede iniciar un nuevo potencial de acción.

El período durante el cual no se puede provocar un segundo potencial de acción, incluso con un estímulo fuerte, se llama *período refractario absoluto.* Este período para las fibras nerviosas mielinizadas grandes es de aproximadamente 1/2500 de segundo. Por lo tanto, se puede calcular fácilmente que dicha fibra puede transmitir un máximo de aproximadamente 2500 impulsos por segundo.

Inhibición de la excitabilidad: estabilizadores y anestésicos locales

En contraste con los factores que aumentan la excitabilidad nerviosa, *factores estabilizadores de la membrana* pueden *Disminuir la excitabilidad.* Por ejemplo, *a* elevado *concentración de iones de calcio en el líquido extracelular* disminuye la permeabilidad de la membrana a los iones de sodio y al mismo tiempo reduce la excitabilidad. Por lo tanto, los iones de calcio se dice que son lo que se llama un *estabilizador.*

Anestésicos locales. Entre los estabilizadores más importantes se encuentran las numerosas sustancias que se utilizan clínicamente como anestésicos locales, entre ellas *procaína* y *tetracaína.* La mayoría de estos agentes actúan directamente sobre las puertas de activación de los canales de sodio, lo que dificulta mucho más la apertura de estas puertas y, por lo tanto, reduce la excitabilidad de la membrana. Cuando la excitabilidad se ha reducido tan bajo que la relación de *fuerza potencial de acción* para *umbral de excitabilidad* (llamó al *factor de seguridad*) se reduce por debajo de 1,0, los impulsos nerviosos no pasan a lo largo de los nervios anestesiados.

Bibliografía

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Biología molecular de la célula, 5ª ed. Nueva York: Garland Science, 2008.

Bennett DL, Clark AJ, Huang J, Waxman SG, Dib-Hajj SD. El papel de los canales de sodio activados por voltaje en la señalización del dolor. Physiol Rev 99: 1079-1151, 2019.

Bentley M, Banker G. Los mecanismos celulares que mantienen la polaridad neuronal. Nat Rev Neurosci 17: 611-622, 2016.

Blaesse P, Airaksinen MS, Rivera C, Kaila K: cotransportadores de cloruro de cationes y función neuronal. Neuron 61: 820, 2009.

Dai S, Hall DD, Hell JW: ensamblajes supramoleculares y regulación localizada de canales iónicos activados por voltaje. Physiol Rev 89: 411, 2009. Debanne D, Campanac E, Bialowas A, et al: Axon Physiology. Physiol Rev 91: 555, 2011.

Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L: Mecanismos moleculares de mecanotransducción en neuronas sensoriales de mamíferos. Nat Rev Neurosci 12: 139, 2011.

Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SG: El canal de sodio Na (V) 1.7: de la molécula al hombre. Nat Rev Neurosci 14:49, 2013. Hodgkin AL, Huxley AF: Descripción cuantitativa de la corriente de membrana y su aplicación a la conducción y excitación en el nervio. J Physiol (Lond) 117: 500, 1952.

Canales Kaczmarek LK, Zhang Y Kv3: facilitadores de disparo rápido, liberación de neurotransmisores y resistencia neuronal. Physiol Rev 97: 1431-1468, 2017.

Kaila K, Price TJ, Payne JA, Puskarjov M, Voipio J. Cotransportadores de cloruro de cationes en el desarrollo neuronal, la plasticidad y la enfermedad. Nat Rev Neurosci 15: 637-654, 2014.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principios de la ciencia neuronal, 5ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2012.

Kleber AG, Rudy Y: Mecanismos básicos de propagación del impulso cardíaco y arritmias asociadas. Physiol Rev 84: 431, 2004.

Leterrier C, Dubey P, Roy S. La nanoarquitectura del citoesqueleto axonal. Nat Rev Neurosci 18: 713-726, 2017.

Mangoni ME, Nargeot J: Génesis y regulación del automatismo cardíaco. Physiol Rev 88: 919, 2008.

Micu I, Plemel JR, Caprariello AV, Nave KA, Stys PK. Neurotransmisión axo-mielínica: un nuevo modo de señalización celular en el sistema nervioso central Nat Rev Neurosci. 19: 49-58, 2018.

Pangrsic T, Singer JH, Koschak A. Canales de calcio activados por voltaje: actores clave en la codificación sensorial en la retina y el oído interno. Physiol Rev 98: 2063-2096, 2018.

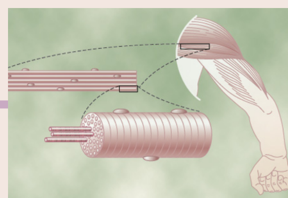
Philips T, Rothstein JD. Oligodendroglia: partidarios metabólicos de las neuronas. J Clin Invest 127: 3271-3280, 2017.

Rasband MN: segmento inicial del axón y mantenimiento de la polaridad neuronal. Nat Rev Neurosci 11: 552, 2010.

Ross WN: Comprensión de las ondas de calcio y las chispas en las neuronas centrales. Nat Rev Neurosci 13: 157, 2012.

Schmitt N, Grunnet M, Olesen SP. Subtipos de canales de potasio cardíacos: nuevas funciones en la repolarización y la arritmia. Physiol Rev 94: 609-653, 2014

Vacher H, Mohapatra DP, Trimmer JS: localización y orientación de canales iónicos dependientes de voltaje en neuronas centrales de mamíferos. Physiol Rev 88: 1407, 2008.



CAPÍTULO 6

UN ITII

Contracción del músculo esquelético

Aproximadamente el 40% del cuerpo es músculo esquelético y quizás otro 10% es músculo liso y cardíaco. Algunos de los mismos principios básicos de contracción se aplican a todos estos tipos de músculos. En este capítulo, consideramos principalmente la función del músculo esquelético; las funciones especializadas del músculo liso se discuten enCapítulo 8, y el músculo cardíaco se discute en Capítulo 9.

ANATOMÍA FISIOLÓGICA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Figura 6-1 muestra que los músculos esqueléticos están compuestos por numerosas fibras que varían de 10 a 80 micrómetros de diámetro. Cada una de estas fibras está formada por subunidades sucesivamente más pequeñas, que también se muestran en**Figura 6-1**, y se describe en los párrafos siguientes.

En la mayoría de los músculos esqueléticos, cada fibra se extiende por toda la longitud del músculo. A excepción de aproximadamente el 2% de las fibras, cada fibra suele estar inervada por una sola terminación nerviosa, ubicada cerca de la mitad de la fibra.

El sarcolema es una membrana delgada que encierra una fibra del músculo esquelético. El sarcolema consiste en una verdadera membrana celular, llamada membrana plasmática, y una capa externa formada por una capa delgada de material polisacárido que contiene numerosas fibrillas de colágeno delgadas. En cada extremo de la fibra muscular, esta capa superficial del sarcolema se fusiona con una fibra tendinosa. Las fibras del tendón, a su vez, se juntan en haces para formar los tendones musculares que luego conectan los músculos a los huesos.

Las miofibrillas están compuestas por filamentos de actina y miosina. Cada fibra muscular contiene varios cientos a varios miles *miofibrillas*, que se ilustran en la vista en sección transversal de **Figura 6-1*C***. Cada miofibrilla (**Figura 6-1*D* y *mi***) se compone de alrededor de 1500 adyacentes *filamentos de miosina* y 3000 *filamentos de actina*, que son grandes moléculas proteicas polimerizadas que se encargan de la contracción muscular. Estos filamentos pueden verse en vista longitudinal en la micrografía electrónica de**Figura 6-2** y se representan esquemáticamente en **Figura 6-1*mi*** mediante ***L***. Los filamentos gruesos en los diagramas son *miosina*, y los filamentos delgados son *actina.*

Nota en **Figura 6-1*mi*** que los filamentos de miosina y actina se interdigitan parcialmente y, por lo tanto, hacen que las miofibrillas tengan bandas alternas claras y oscuras, como se ilustra en **Figura 6-2**. Las bandas de luz contienen solo filamentos de actina y se denominan *Yo bandas* porque ellos son *isotrópico* a la luz polarizada. Las bandas oscuras contienen filamentos de miosina, así como los extremos de los filamentos de actina, donde se superponen a la miosina, y se denominan*A bandas* porque ellos son *anisótropo* a la luz polarizada. Tenga en cuenta también las pequeñas proyecciones de los lados de los filamentos de miosina en**Figura 6-1*mi*** y ***L***. Estas proyecciones son*puentes cruzados.* Es la interacción entre estos puentes cruzados y los filamentos de actina lo que causa la contracción (Video 6-1).

Figura 6-1*mi* También muestra que los extremos de los filamentos de actina están unidos a un *Disco Z* Desde este disco, estos filamentos se extienden en ambas direcciones para interdigitarse con los filamentos de miosina. El disco Z, que está compuesto de proteínas filamentosas diferentes de los filamentos de actina y miosina, pasa transversalmente a través de la miofibrilla y también transversalmente de miofibrilla a miofibrilla, uniendo las miofibrillas entre sí a lo largo de la fibra muscular. Por lo tanto, toda la fibra muscular tiene bandas claras y oscuras, al igual que las miofibrillas individuales. Estas bandas dan al músculo esquelético y cardíaco su apariencia estriada.

La parte de la miofibrilla (o de toda la fibra muscular) que se encuentra entre dos discos Z sucesivos se denomina *sarcómero.* Cuando la fibra muscular se contrae, como se muestra en la parte inferior de **Figura 6-5**, la longitud del sarcómero es de aproximadamente 2 micrómetros. A esta longitud, los filamentos de actina se superponen completamente a los filamentos de miosina y las puntas de los filamentos de actina apenas comienzan a superponerse entre sí. Como se discutirá más adelante, a esta longitud, el músculo es capaz de generar su mayor fuerza de contracción.

Las moléculas filamentosas de titina mantienen los filamentos de miosina y actina en su lugar. La relación lado a lado entre los filamentos de miosina y actina se mantiene mediante un gran número de moléculas filamentosas de una proteína llamada *titin* (**Figura 6-3**). Cada molécula de titina tiene un peso molecular de aproximadamente 3 millones, lo que la convierte en una de las moléculas de proteína más grandes del cuerpo. Además, debido a que es filamentoso, es muy*elástico.* Estas moléculas elásticas de titina actúan como un marco que mantiene los filamentos de miosina y actina en su lugar para que la maquinaria contráctil de

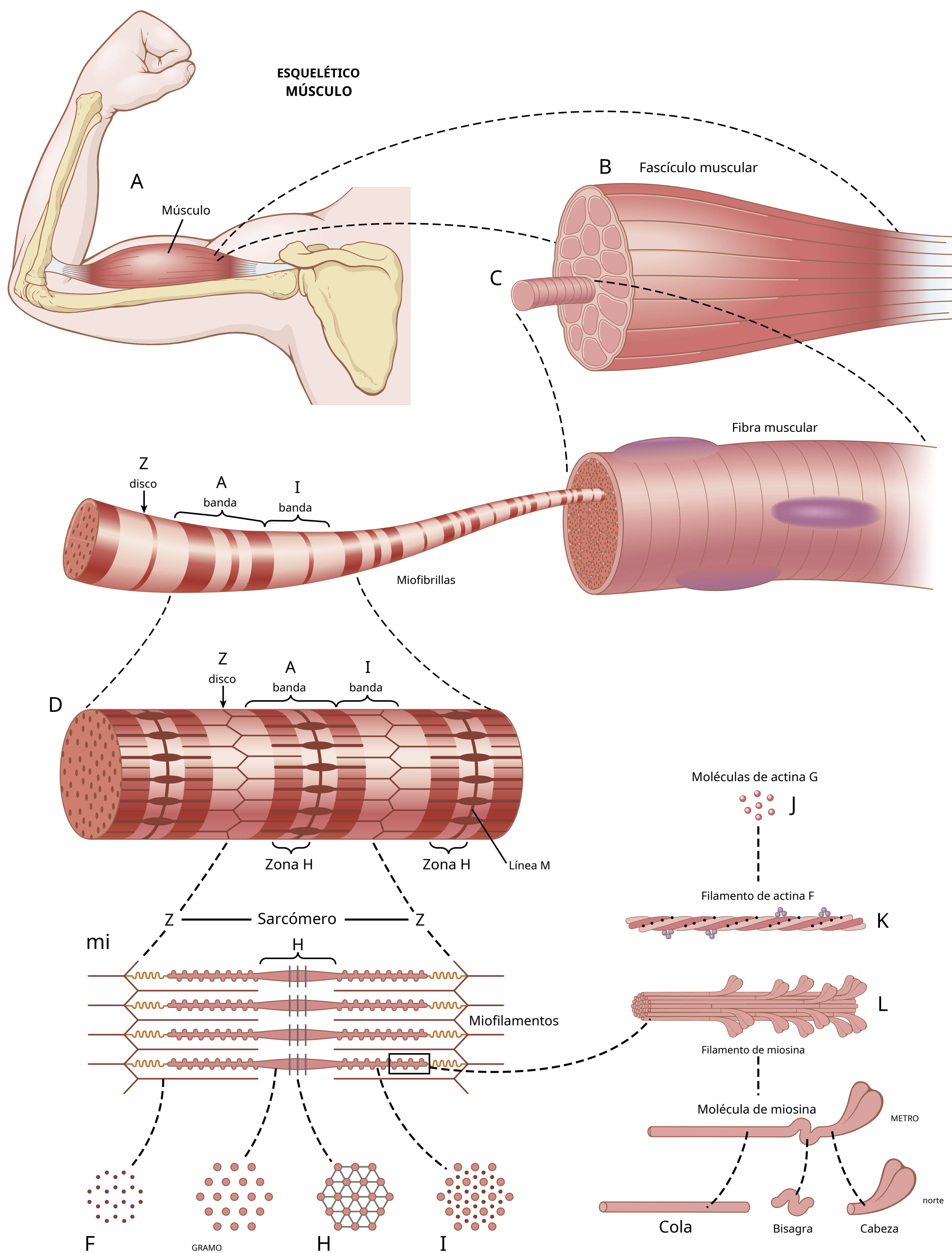


Figura 6-1 A – E, Organización del músculo esquelético, desde el nivel bruto hasta el molecular. F – yo, Secciones transversales a los niveles indicados.

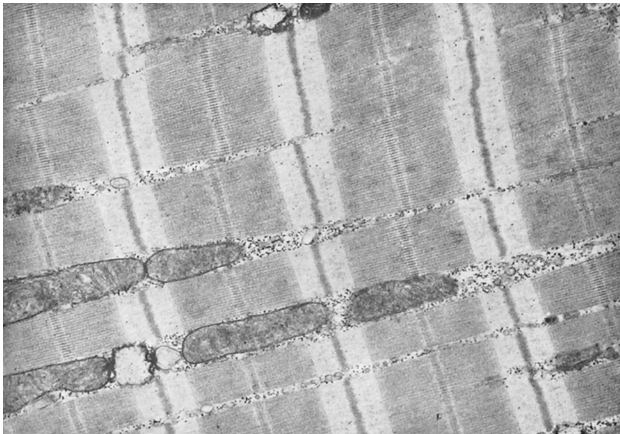


Figura 6-2 Micrografía electrónica de miofibrillas musculares que muestra la organización detallada de los filamentos de actina y miosina. Tenga en cuenta las mitocondrias que se encuentran entre las miofibrillas.*(De Fawcett DW: The Cell. Filadelfia: WB Saunders, 1981.)*

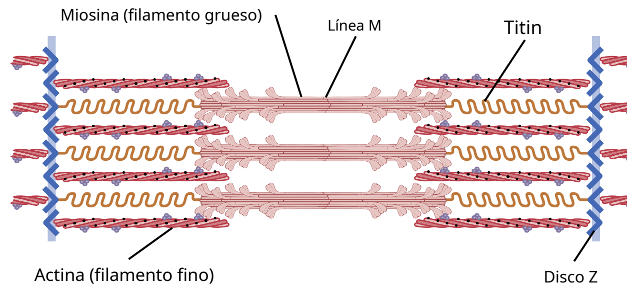


Figura 6-3 Organización de proteínas en un sarcómero. Cada molécula de titina se extiende desde el*Disco Z* al *Línea M.* Parte de la molécula de titina está estrechamente asociada con el filamento grueso de miosina, mientras que el resto de la molécula es elástica y cambia de longitud a medida que el sarcómero se contrae y se relaja.

el sarcómero funcionará. Un extremo de la molécula de titina es elástico y está unido al disco Z, actúa como un resorte y cambia de longitud a medida que el sarcómero se contrae y se relaja. La otra parte de la molécula de titina la une al filamento grueso de miosina. La molécula de titina también puede actuar como molde para la formación inicial de porciones de los filamentos contráctiles del sarcómero, especialmente los filamentos de miosina.

El sarcoplasma es el líquido intracelular entre las miofibrillas. Muchas miofibrillas están suspendidas una al lado de la otra en cada fibra muscular. Los espacios entre las miofibrillas están llenos de líquido intracelular llamado*sarcoplasma*, que contiene grandes cantidades de potasio, magnesio y fosfato, además de múltiples enzimas proteicas. También están presentes un gran número de*mitocondrias* que se encuentran paralelas a las miofibrillas. Estas mitocondrias suministran a las miofibrillas que se contraen grandes cantidades de energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP) formado por las mitocondrias.

El retículo sarcoplásmico es un retículo endoplásmico especializado del músculo esquelético. Además, en el sarcoplasma que rodea las miofibrillas de cada fibra muscular, hay un retículo extenso (**Figura 6-4**), llamó al *sarcoplas-*

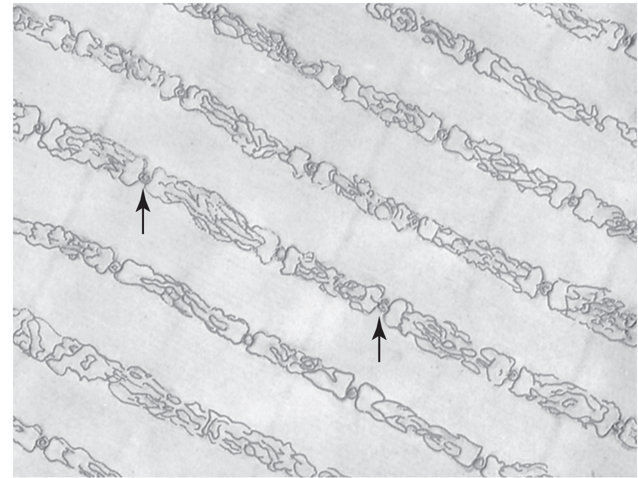


Figura 6-4 Retículo sarcoplásmico en los espacios entre las miofibrillas, mostrando un sistema longitudinal paralelo a las miofibrillas. También se muestran en sección transversal los túbulos T (*flechas*) que conducen al exterior de la membrana de la fibra y son importantes para conducir la señal eléctrica al centro de la fibra muscular. *(De Fawcett DW: The Cell. Filadelfia: WB Saunders, 1981.)*

retículo del micrófono. Este retículo tiene una organización especial que es extremadamente importante para regular el almacenamiento, la liberación, la recaptación y, por lo tanto, la contracción muscular de calcio, como se explica en Capítulo 7. Los tipos de fibras musculares que se contraen rápidamente tienen una retícula sarcoplásmica especialmente extensa.

MECANISMO GENERAL DE CONTRACCIÓN MUSCULAR

El inicio y la ejecución de la contracción muscular ocurren en los siguientes pasos secuenciales.

1. Un potencial de acción viaja a lo largo de un nervio motor hasta sus terminaciones en las fibras musculares.
2. En cada terminación, el nervio secreta una pequeña cantidad del neurotransmisor. *acetilcolina.*
3. La acetilcolina actúa sobre un área local de la membrana de la fibra muscular para abrir canales de cationes activados por acetilcolina a través de moléculas de proteína que flotan en la membrana.
4. La apertura de canales abiertos por acetilcolina permite que grandes cantidades de iones de sodio se difundan al interior de la membrana de la fibra muscular. Esta acción provoca una despolarización local que a su vez conduce a la apertura de canales de sodio dependientes de voltaje, lo que inicia un potencial de acción en la membrana.
5. El potencial de acción viaja a lo largo de la membrana de las fibras musculares de la misma manera que los potenciales de acción viajan a lo largo de las membranas de las fibras nerviosas.
6. El potencial de acción despolariza la membrana muscular y gran parte de la electricidad del potencial de acción fluye a través del centro de la fibra muscular. Aquí hace que el retículo sarcoplásmico libere grandes cantidades de iones de calcio que se han almacenado dentro de este retículo.

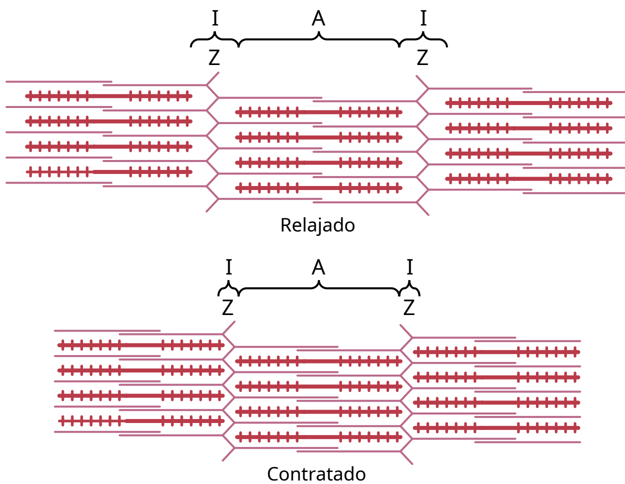


Figura 6-5 Estados relajados y contraídos de una miofibrilla que muestran (*cima*) deslizamiento de los filamentos de actina (*rosado*) en los espacios entre los filamentos de miosina (*rojo*) y (*fondo*) tirando de las membranas Z una hacia la otra.

7. Los iones de calcio inician fuerzas de atracción entre los filamentos de actina y miosina, haciendo que se deslicen uno junto al otro, que es el proceso contráctil.
8. Después de una fracción de segundo, los iones de calcio son bombeados de regreso al retículo sarcoplásmico por un Ca^{2+} bombear la membrana y permanecer almacenado en el retículo hasta que aparezca un nuevo potencial de acción muscular; esta eliminación de iones de calcio de las miofibrillas hace que cese la contracción muscular.

Ahora describimos la maquinaria molecular del proceso contráctil del músculo.

MECANISMO MOLECULAR DE CONTRACCIÓN MUSCULAR

La contracción muscular se produce por un mecanismo de filamento deslizante. **Figura 6-5** demuestra el mecanismo básico de la contracción muscular. Muestra el estado relajado de un sarcómero (arriba) y el estado contraído (abajo). En el estado relajado, los extremos de los filamentos de actina que se extienden desde dos discos Z sucesivos apenas se superponen entre sí. Por el contrario, en el estado contraído, estos filamentos de actina se han tirado hacia adentro entre los filamentos de miosina, por lo que sus extremos se superponen entre sí en su máxima extensión. Además, los filamentos de actina han tirado de los discos Z hasta los extremos de los filamentos de miosina. Por tanto, la contracción muscular se produce por*mecanismo de filamento deslizante.*

Pero, ¿qué hace que los filamentos de actina se deslicen hacia adentro entre los filamentos de miosina? Esta acción es causada por fuerzas generadas por la interacción de los puentes cruzados de los filamentos de miosina con los filamentos de actina. En condiciones de reposo, estas fuerzas están inactivas, pero cuando un potencial de acción viaja a lo largo de la fibra muscular, esto hace que el retículo sarcoplásmico libere grandes cantidades de iones calcio que rodean rápidamente las miofibrillas. los

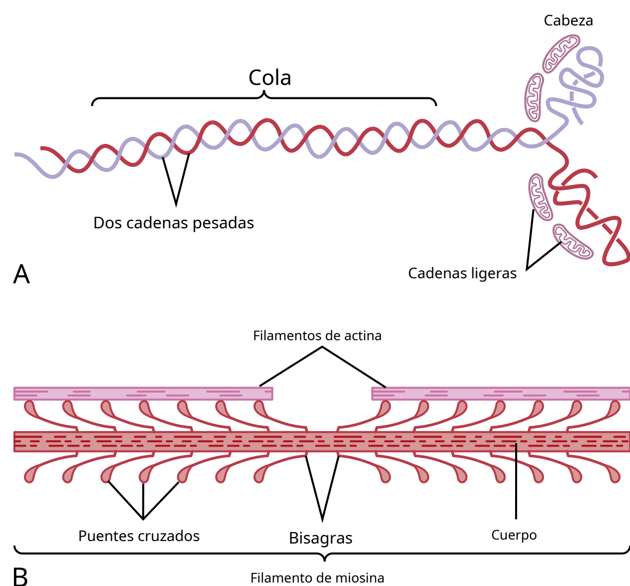


Figura 6-6 A, Molécula de miosina. B, Combinación de muchas moléculas de miosina para formar un filamento de miosina. También se muestran miles de miosina*puentes cruzados* e interacción entre el *cabezas* de los puentes cruzados con filamentos de actina adyacentes.

Los iones de calcio, a su vez, activan las fuerzas entre los filamentos de iosina y actina, y comienza la contracción. Sin embargo, se necesita energía para que prosiga el proceso contráctil. Esta energía proviene de enlaces de alta energía en la molécula de ATP, que se degrada a difosfato de adenosina (ADP) para liberar la energía. En las siguientes secciones, describimos estos procesos moleculares de contracción.

Características moleculares de los filamentos contráctiles

Los filamentos de miosina están compuestos por múltiples moléculas de miosina. Cada una de las moléculas de miosina, que se muestran en **Figura 6-6*A***, tiene un peso molecular de aproximadamente 480.000. **Figura 6-6*B*** muestra la organización de muchas moléculas para formar un filamento de miosina, así como la interacción de este filamento en un lado con los extremos de dos filamentos de actina.

los *molécula de miosina* (ver **Figura 6-6*A***) esta compuesto de seis cadenas polipeptídicas: dos *Cadenas pesadas*, cada uno con un peso molecular de aproximadamente 200.000; y cuatro*cadenas ligeras,* con pesos moleculares de aproximadamente 20.000 cada uno. Las dos cadenas pesadas se envuelven en espiral una alrededor de la otra para formar una doble hélice, que se llama*cola* de la molécula de miosina. Un extremo de cada una de estas cadenas se pliega bilateralmente en una estructura polipeptídica globular llamada miosina*cabeza.* Por tanto, hay dos cabezas libres en un extremo de la molécula de miosina de doble hélice. Las cuatro cadenas ligeras también forman parte de la cabeza de miosina, dos para cada cabeza. Estas cadenas ligeras ayudan a controlar la función de la cabeza durante la contracción muscular.

los *filamento de miosina* está formado por 200 o más moléculas de miosina individuales. La porción central de uno de estos filamentos se muestra en**Figura 6-6*B***, mostrando las colas de las moléculas de miosina agrupadas para formar el *cuerpo* del filamento, mientras que muchas cabezas de las moléculas cuelgan hacia los lados del cuerpo. Además, parte del cuerpo

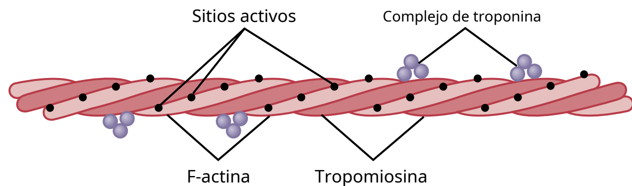


Figura 6-7 Filamento de actina compuesto por dos hebras helicoidales de *F-actina* moléculas y dos hebras de *tropomiosina* moléculas que encajan en los surcos entre las hebras de actina. Unido a un extremo de cada molécula de tropomiosina hay un*troponina* complejo que inicia la contracción.

de cada molécula de miosina cuelga a un lado junto con la cabeza, proporcionando así una *brazo* que extiende la cabeza hacia afuera del cuerpo, como se muestra en la figura. Los brazos y cabezas que sobresalen juntos se llaman*puentes cruzados.* Cada puente transversal es flexible en dos puntos llamados *bisagras*—Uno donde el brazo sale del cuerpo del filamento de miosina y el otro donde la cabeza se une al brazo. Los brazos con bisagras permiten que las cabezas se extiendan hacia afuera del cuerpo del filamento de miosina o se acerquen al cuerpo. Las cabezas articuladas, a su vez, participan en el proceso de contracción, como se explica en las siguientes secciones.

La longitud total de cada filamento de miosina es uniforme, casi exactamente 1,6 micrómetros. Sin embargo, tenga en cuenta que no hay cabezas de puente cruzado en el centro del filamento de miosina a una distancia de aproximadamente 0,2 micrómetros porque los brazos articulados se extienden lejos del centro.

Ahora, para completar la imagen, el filamento de miosina se retuerce de modo que cada par sucesivo de puentes cruzados se desplace axialmente del par anterior en 120 grados. Esta torsión asegura que los puentes transversales se extiendan en todas las direcciones alrededor del filamento.

Actividad de adenosina trifosfatasa de la cabeza de miosina. Otra característica de la cabeza de miosina que es esencial para la contracción muscular es que funciona como un *enzima adenosina trifosfatasa (ATPasa).* Como se explica más adelante, esta propiedad permite a la cabeza escindir el ATP y utilizar la energía derivada del enlace fosfato de alta energía del ATP para energizar el proceso de contracción.

Los filamentos de actina están compuestos de actina, tropomiosina y troponina. La columna vertebral del filamento de actina es un filamento bicatenario. *Molécula de proteína F-actina*, representado por las dos hebras de color más claro en **Figura 6-7**. Las dos hebras se enrollan en una hélice de la misma manera que la molécula de miosina.

Cada hebra de la doble hélice de actina F está compuesta de polimerizados *Moléculas de actina G*, cada uno con un peso molecular de aproximadamente 42.000. Unida a cada una de las moléculas de G-actina hay una molécula de ADP. Se cree que estas moléculas de ADP son los sitios activos en los filamentos de actina con los que interactúan los puentes cruzados de los filamentos de miosina para provocar la contracción muscular. Los sitios activos en las dos hebras de actina F de la doble hélice están escalonados, dando un sitio activo en el filamento de actina general aproximadamente cada 2,7 nanómetros.

Cada filamento de actina mide aproximadamente 1 micrómetro de largo. Las bases de los filamentos de actina se insertan fuertemente en los discos Z; los extremos de los filamentos sobresalen en ambas direcciones para quedar en los espacios entre las moléculas de miosina, como se muestra en**Figura 6-5**.

Moléculas de tropomiosina. El filamento de actina también contiene otra proteína, tropomiosina. Cada molécula de tropomiosina tiene un peso molecular de 70.000 y una longitud de 40 nanómetros. Estas moléculas se envuelven en espiral alrededor de los lados de la hélice de F-actina. En el estado de reposo, las moléculas de tropomiosina se encuentran en la parte superior de los sitios activos de las hebras de actina, de modo que no puede ocurrir atracción entre los filamentos de actina y miosina para causar la contracción. La contracción ocurre solo cuando una señal apropiada causa un cambio de conformación en la tropomiosina que "descubre" sitios activos en la molécula de actina e inicia la contracción, como se explica más adelante.

Troponina y su papel en la contracción muscular. Unidas intermitentemente a lo largo de los lados de las moléculas de tropomiosina hay moléculas de proteína adicionales llamadas *troponina.* Estas moléculas de proteína son en realidad complejos de tres subunidades de proteínas unidas libremente, cada una de las cuales desempeña un papel específico en el control de la contracción muscular. Una de las subunidades (troponina I) tiene una fuerte afinidad por la actina, otra (troponina T) por la tropomiosina y una tercera (troponina C) para iones de calcio. Se cree que este complejo une la tropomiosina a la actina. Se cree que la fuerte afinidad de la troponina por los iones de calcio inicia el proceso de contracción, como se explica en la siguiente sección.

Interacción de un filamento de miosina, dos filamentos de actina e iones de calcio para provocar la contracción

Inhibición del filamento de actina por el complejo troponina-tropomiosina. Un filamento de actina pura sin la presencia del complejo troponina-tropomiosina (pero en presencia de iones magnesio y ATP) se une instantánea y fuertemente con las cabezas de las moléculas de miosina. Luego, si se agrega el complejo troponina-tropomiosina al filamento de actina, no se produce la unión entre la miosina y la actina. Por lo tanto, se cree que los sitios activos en el filamento de actina normal del músculo relajado están inhibidos o cubiertos físicamente por el complejo troponina-tropomiosina. En consecuencia, los sitios no pueden adherirse a las cabezas de los filamentos de miosina para causar la contracción. Antes de que pueda tener lugar la contracción, debe inhibirse el efecto inhibidor del complejo troponina-tropomiosina.

Activación del filamento de actina por iones de calcio. En presencia de grandes cantidades de iones calcio, se inhibe el efecto inhibidor de la troponina-tropomiosina sobre los filamentos de actina. Se desconoce el mecanismo de esta inhibición, pero se ha presentado una sugerencia. Cuando los iones de calcio se combinan con

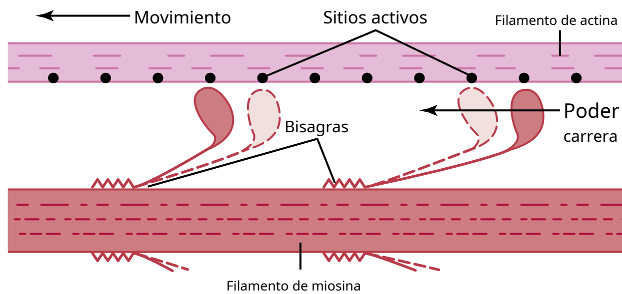


Figura 6-8 El mecanismo de desplazamiento para la contracción del músculo.

troponina C, cada molécula de la cual puede unirse fuertemente con hasta cuatro iones de calcio, el complejo de troponina luego sufre un cambio conformacional que de alguna manera tira de la molécula de tropomiosina y la mueve más profundamente en el surco entre las dos hebras de actina. Esta acción descubre los sitios activos de la actina, lo que permite que estos sitios activos atraigan las cabezas de los puentes cruzados de miosina y permitan que prosiga la contracción. Si bien este mecanismo es hipotético, enfatiza que la relación normal entre el complejo de troponintropomiosina y la actina es alterada por iones de calcio, produciendo una nueva condición que conduce a la contracción.

Interacción del filamento de actina activada y los puentes cruzados de miosina: la teoría de la contracción del recorrido. Tan pronto como el filamento de actina es activado por los iones de calcio, las cabezas de los puentes cruzados de los filamentos de miosina son atraídas hacia los sitios activos del filamento de actina e inician la contracción. Aunque la forma precisa en la que esta interacción entre los puentes cruzados y la actina causa la contracción es todavía en parte teórica, una hipótesis para la que existe considerable evidencia es el paseo (o*trinquete*) teoría de la contracción.

Figura 6-8 demuestra este mecanismo postulado de desplazamiento a lo largo de la contracción. La figura muestra las cabezas de dos puentes cruzados que se unen y se desenganchan de los sitios activos de un filamento de actina. Cuando una cabeza se adhiere a un sitio activo, esta unión provoca simultáneamente cambios profundos en las fuerzas intramoleculares entre la cabeza y el brazo de su puente transversal. La nueva alineación de fuerzas hace que la cabeza se incline hacia el brazo y arrastre el filamento de actina junto con él. Esta inclinación de la cabeza se llama*golpe de poder.* Inmediatamente después de inclinarse, la cabeza se separa automáticamente del sitio activo. A continuación, la cabeza vuelve a su dirección extendida. En esta posición, se combina con un nuevo sitio activo más abajo a lo largo del filamento de actina; la cabeza luego se inclina de nuevo para provocar un nuevo golpe de potencia, y el filamento de actina se mueve un paso más. Así, las cabezas de los puentes transversales se doblan hacia adelante y hacia atrás y, paso a paso, caminan a lo largo del filamento de actina, tirando de los extremos de dos filamentos de actina sucesivos hacia el centro del filamento de miosina.

Se cree que cada uno de los puentes cruzados funciona independientemente de todos los demás, y cada uno se une y tira en un ciclo continuo repetido. Por tanto, cuanto mayor sea el número de puentes cruzados en contacto con el filamento de actina en un momento dado, mayor será la fuerza de contracción.

El ATP es la fuente de energía para la contracción: eventos químicos en el movimiento de las cabezas de miosina. Cuando un músculo se contrae, se realiza trabajo y se requiere energía. Se escinden grandes cantidades de ATP para formar ADP durante el proceso de contracción, y cuanto más trabajo realiza el músculo, más ATP se escinde; este fenómeno se llama*Efecto Fenn.* Se cree que la siguiente secuencia de eventos es el medio por el cual ocurre este efecto:

1. Antes de que comience la contracción, las cabezas de los puentes cruzados se unen con ATP. La actividad ATPasa de la cabeza de miosina escinde inmediatamente el ATP pero deja los productos de escisión, ADP más ion fosfato, unidos a la cabeza. En este estado, la conformación de la cabeza es tal que se extiende perpendicularmente hacia el filamento de actina pero aún no está unida a la actina.
2. Cuando el complejo troponina-tropomiosina se une a los iones de calcio, se descubren los sitios activos del filamento de actina y las cabezas de miosina se unen a estos sitios, como se muestra en **Figura 6-8**.
3. La unión entre la cabeza del puente cruzado y el sitio activo del filamento de actina provoca un cambio conformacional en la cabeza, lo que hace que la cabeza se incline hacia el brazo del puente cruzado y proporciona la *golpe de poder* para tirar del filamento de actina. La energía que activa el golpe de potencia es la energía ya almacenada, como un resorte amartillado, por el cambio conformacional que ocurrió en la cabeza cuando la molécula de ATP se escindió antes.
4. Una vez que la cabeza del puente transversal se inclina, se permite la liberación del ADP y el ion fosfato que estaban previamente adheridos a la cabeza. En el sitio de liberación del ADP, se une una nueva molécula de ATP. Esta unión de nuevo ATP provoca el desprendimiento de la cabeza de la actina.
5. Una vez que la cabeza se ha desprendido de la actina, la nueva molécula de ATP se escinde para comenzar el siguiente ciclo, lo que lleva a un nuevo golpe de potencia. Es decir, la energía vuelve a inclinar la cabeza hacia su estado perpendicular, lista para comenzar el nuevo ciclo de carrera de potencia.
6. Cuando la cabeza amartillada (con su energía almacenada derivada del ATP escindido) se une a un nuevo sitio activo en el filamento de actina, se abre y una vez más proporciona un nuevo golpe de potencia.

Por lo tanto, el proceso continúa una y otra vez hasta que los filamentos de actina tiran de la membrana Z hacia arriba contra los extremos de los filamentos de miosina o hasta que la carga en el músculo se vuelve demasiado grande para que ocurra un tirón adicional.

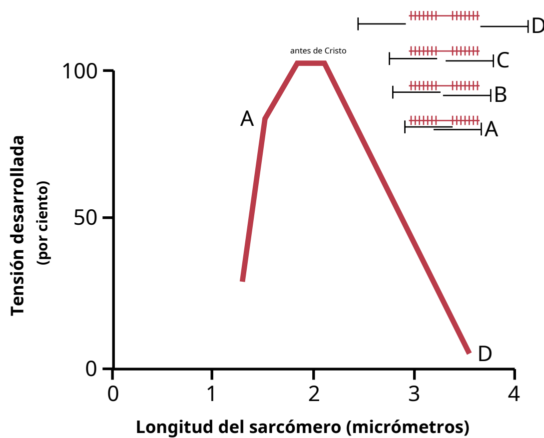


Figura 6-9 Diagrama de longitud-tensión para un solo sarcómero completamente contraído que muestra la fuerza máxima de contracción cuando el sarcómero tiene de 2,0 a 2,2 micrómetros de longitud. En el*superior derecha* son las posiciones relativas de los filamentos de actina y miosina en diferentes longitudes de sarcómero desde el punto A hasta el punto D. *(Modificado de Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ: diagrama de longitud-tensión de fibras musculares estriadas de un solo vertebrado. J Physiol 171: 28P, 1964.)*

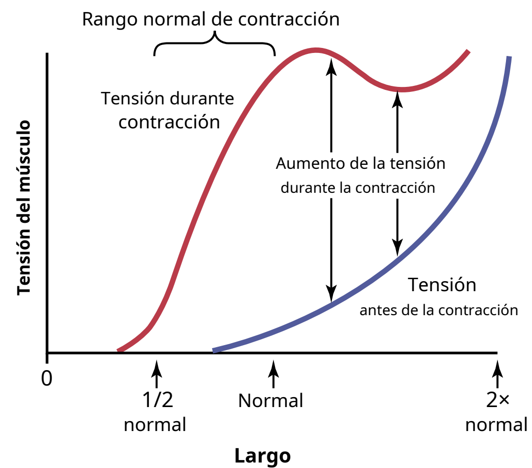


Figura 6-10 Relación de la longitud del músculo con la tensión en el músculo tanto antes como durante la contracción muscular.

La cantidad de superposición de filamentos de actina y miosina determina la tensión desarrollada por el músculo contratante

Figura 6-9 muestra el efecto de la longitud del sarcómero y la cantidad de superposición del filamento de miosina-actina sobre la tensión activa desarrollada por una fibra muscular en contracción. A la derecha hay diferentes grados de superposición de los filamentos de miosina y actina en diferentes longitudes de sarcómero. En el punto D del diagrama, el filamento de actina ha salido hasta el final del filamento de miosina, sin superposición de actina-miosina. En este punto, la tensión desarrollada por el músculo activado es cero. Luego, a medida que el sarcómero se acorta y el filamento de actina comienza a superponerse al filamento de miosina, la tensión aumenta progresivamente hasta que la longitud del sarcómero disminuye a aproximadamente 2,2 micrómetros. En este punto, el filamento de actina ya superpuso todos los puentes cruzados del filamento de miosina, pero aún no ha alcanzado el centro del filamento de miosina. Con mayor acortamiento, el sarcómero mantiene la tensión total hasta que se alcanza el punto B, a una longitud del sarcómero de aproximadamente 2 micrómetros. En este punto, los extremos de los dos filamentos de actina comienzan a superponerse entre sí además de superponerse a los filamentos de miosina. A medida que la longitud del sarcómero disminuye de 2 micrómetros a aproximadamente 1,65 micrómetros en el punto A, la fuerza de contracción disminuye rápidamente. En este punto, los dos discos Z del sarcómero se apoyan en los extremos de los filamentos de miosina. Luego, a medida que la contracción avanza hacia longitudes de sarcómero aún más cortas, los extremos de los filamentos de losiosina se arrugan y, como se muestra en la figura, la fuerza de contracción se acerca a cero, pero el sarcómero ahora se ha contraído a su longitud más corta.

Efecto de la longitud del músculo sobre la fuerza de contracción en todo el músculo intacto. La curva superior de **Figura 6-10** es similar a eso en **Figura 6-9**, pero la curva en **Figura 6-10** representa la tensión del músculo entero intacto en lugar de una sola fibra muscular. Todo el musculo tiene una gran cantidad de tejido conectivo; Además, los sarcómeros en diferentes partes del músculo no siempre se contraen en la misma cantidad. Por lo tanto, la curva tiene dimensiones algo diferentes de las que se muestran para la fibra muscular individual, pero exhibe la misma forma general para la pendiente.*en el rango normal de contracción*, como se muestra en **Figura 6-10**. Nota en**Figura 6-10** que cuando el músculo está

en su estado normal *descansando* de longitud, que tiene una longitud de sarcómero de aproximadamente 2 micrómetros, se contrae al activarse con la fuerza máxima de contracción aproximada. sin embargo, el*incrementar* en la tensión que se produce durante la contracción, llamada *tensión activa*, disminuye a medida que el músculo se estira más allá de su longitud normal, es decir, hasta una longitud del sarcómero superior a unos 2,2 micrómetros. Este fenómeno se demuestra por la disminución de la longitud de la flecha en la figura a una longitud muscular superior a la normal.

Relación de la velocidad de contracción con la carga

Un músculo esquelético se contrae rápidamente cuando se contrae sin carga hasta un estado de contracción completa en aproximadamente 0,1 segundos para el músculo promedio. Cuando se aplican cargas, la velocidad de contracción disminuye progresivamente a medida que aumenta la carga, como se muestra en**Figura 6-11**. Cuando la carga se ha incrementado para igualar la fuerza máxima que puede ejercer el músculo, la velocidad de contracción se vuelve cero y no se produce ninguna contracción, a pesar de la activación de la fibra muscular.

Esta velocidad de contracción decreciente con la carga ocurre porque una carga sobre un músculo en contracción es una fuerza inversa que se opone a la fuerza contráctil causada por la contracción del músculo. Por lo tanto, la fuerza neta que está disponible para causar la velocidad de acortamiento se reduce correspondientemente.

ENERGÉTICA DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR

Producción de trabajo durante la contracción muscular

Cuando un músculo se contrae contra una carga, realiza *trabaja.* Realizar un trabajo significa que *energía* es transferido desde

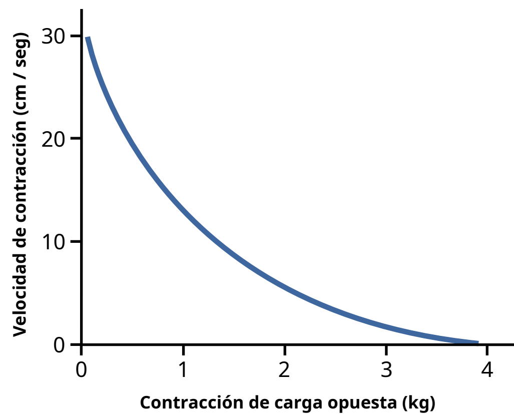


Figura 6-11 Relación de la carga con la velocidad de contracción en un músculo esquelético con una sección transversal de 1 centímetro cuadrado y una longitud de 8 centímetros.

el músculo a la carga externa para levantar un objeto a una mayor altura o para vencer la resistencia al movimiento.

En términos matemáticos, el trabajo se define mediante la siguiente ecuación:

$$W = L \times D$$

donde W es la salida de trabajo, L es la carga y D es la distancia de movimiento contra la carga. La energía necesaria para realizar el trabajo se deriva de las reacciones químicas en las células musculares durante la contracción, como se describe en las siguientes secciones.

Tres fuentes de energía para la contracción muscular

La mayor parte de la energía necesaria para la contracción muscular se utiliza para activar el mecanismo de desplazamiento mediante el cual los puentes cruzados tiran de los filamentos de actina, pero se requieren pequeñas cantidades para lo siguiente: (1) bombear iones de calcio del sarcoplasma al retículo sarcoplásmico después la contracción ha terminado; y (2) bombear iones de sodio y potasio a través de la membrana de la fibra muscular para mantener un entorno iónico apropiado para la propagación de los potenciales de acción de la fibra muscular.

La concentración de ATP en la fibra muscular, aproximadamente 4 milimolar, es suficiente para mantener la contracción completa durante solo 1 a 2 segundos como máximo. El ATP se divide para formar ADP, que transfiere energía de la molécula de ATP a la maquinaria de contracción de la fibra muscular. Entonces, como se describe enCapitulo 2, el ADP se refosforila para formar nuevo ATP en otra fracción de segundo, lo que permite que el músculo continúe su contracción. Hay tres fuentes de energía para esta refosforilación.

La primera fuente de energía que se utiliza para reconstituir el ATP es la sustancia *fosfocreatina*, que lleva un enlace fosfato de alta energía similar a los enlaces del ATP. El enlace fosfato de alta energía de la fosfocreatina tiene una cantidad ligeramente mayor de energía libre que la de cada enlace ATP, como se analiza con más detalle enCapítulos 68 y 73. Por lo tanto, la fosfocreatina se escinde instantáneamente y su energía liberada provoca la unión de un nuevo ion fosfato a ADP para reconstituir el ATP. Sin embargo, la cantidad total de fosfocreatina en la fibra muscular también es pequeña, solo unas 5 veces mayor que el ATP. Por lo tanto, la energía combinada tanto del ATP almacenado como de la fosfocreatina en el músculo es capaz de provocar la máxima contracción muscular durante sólo 5 a 8 segundos.

La segunda fuente importante de energía, que se utiliza para reconstituir tanto el ATP como la fosfocreatina, es un proceso llamado *glucólisis*—El desglose de *glucógeno* almacenado previamente en las células musculares. La rápida descomposición enzimática del glucógeno en ácido pirúvico y ácido láctico libera energía que se utiliza para convertir ADP en ATP; el ATP se puede utilizar directamente para activar la contracción muscular adicional y también para volver a formar las reservas de fosfocreatina.

La importancia de este mecanismo de glucólisis es doble. En primer lugar, las reacciones glucolíticas pueden ocurrir incluso en ausencia de oxígeno, por lo que la contracción muscular puede mantenerse durante muchos segundos y, a veces, hasta más de 1 minuto, incluso cuando no se dispone de suministro de oxígeno de la sangre. En segundo lugar, la velocidad de formación de ATP por glucólisis es aproximadamente 2,5 veces más rápida que la formación de ATP en respuesta a la reacción de los alimentos celulares con el oxígeno. Sin embargo, tantos productos finales de la glucólisis se acumulan en las células musculares que la glucólisis también pierde su capacidad para mantener la máxima contracción muscular después de aproximadamente 1 minuto.

La tercera y última fuente de energía es *metabolismo oxidativo* , que significa combinar oxígeno con los productos finales de la glucólisis y con varios otros alimentos celulares para liberar ATP. *Más del 95% de toda la energía utilizada por los músculos para la contracción sostenida a largo plazo se deriva del metabolismo oxidativo.* Los alimentos que se consumen son carbohidratos, grasas y proteínas. Para una actividad muscular máxima a largo plazo, durante un período de muchas horas, la mayor proporción de energía proviene de las grasas pero, durante períodos de 2 a 4 horas, hasta la mitad de la energía puede provenir de los carbohidratos almacenados.

Los mecanismos detallados de estos procesos energéticos se discuten en Capítulos 68 al 73. Además, la importancia de los diferentes mecanismos de liberación de energía durante la realización de diferentes deportes se discute en Capítulo 85.

Eficiencia de la contracción muscular. La eficiencia de un motor o un motor se calcula como el porcentaje de entrada de energía que se convierte en trabajo en lugar de calor. El porcentaje de la energía de entrada al músculo (la energía química en los nutrientes) que se puede convertir en trabajo, incluso en las mejores condiciones, es menos del 25%, y el resto se convierte en calor. La razón de esta baja eficiencia es que aproximadamente la mitad de la energía de los alimentos se pierde durante la formación de ATP e, incluso entonces, solo del 40% al 45% de la energía del propio ATP se puede convertir posteriormente en trabajo.

La máxima eficiencia se puede lograr solo cuando el músculo se contrae a una velocidad moderada. Si el músculo se contrae lentamente o sin ningún movimiento, pequeñas cantidades de *calor de mantenimiento* se liberan durante la contracción, a pesar de que se realiza poco o ningún trabajo, lo que disminuye

la eficiencia de conversión a tan solo cero. Por el contrario, si la contracción es demasiado rápida, gran parte de la energía se utiliza para superar la fricción viscosa dentro del propio músculo, y esto también reduce la eficacia de la contracción. Por lo general, la eficiencia máxima se produce cuando la velocidad de contracción es aproximadamente el 30% del máximo.

CARACTERÍSTICAS DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR ENTERA

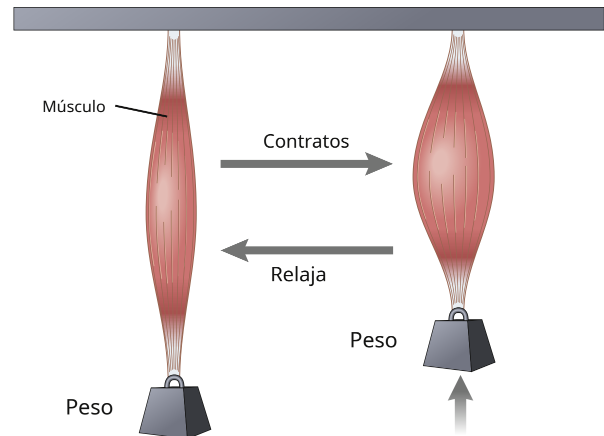
Se pueden demostrar muchas características de la contracción muscular provocando una *espasmos musculares.* Esto se puede lograr mediante la excitación eléctrica del nervio a un músculo o pasando un estímulo eléctrico corto a través del propio músculo, dando lugar a una sola contracción repentina que dura una fracción de segundo.

Las contracciones isométricas no acortan el músculo, mientras que las contracciones isotónicas acortan el músculo a tensión constante. Se dice que la contracción muscular es *isometrico* cuando el músculo no se acorta durante la contracción y *isotónico* cuando se acorta, pero la tensión en el músculo permanece constante durante toda la contracción. Los sistemas para registrar los dos tipos de contracciones musculares se muestran en**Figura 6-12**.

En el sistema isométrico, el músculo se contrae contra un transductor de fuerza sin disminuir la longitud del músculo, como se muestra en el panel inferior de **Figura 6-12**. En el sistema isotónico, el músculo se acorta contra una carga fija, que se ilustra en el panel superior de la figura, mostrando un músculo levantando un peso. Las características de la contracción isotónica dependen de la carga contra la que se contrae el músculo, así como de la inercia de la carga. Sin embargo, el sistema isométrico registra los cambios en la fuerza de contracción muscular independientemente de la inercia de la carga. Por lo tanto, el sistema isométrico se usa a menudo cuando se comparan las características funcionales de diferentes tipos de músculos.

Características de las contracciones isométricas registradas en diferentes músculos. El cuerpo humano tiene muchos tamaños de músculos esqueléticos, desde el pequeño músculo estapedio en el oído medio, que mide solo unos pocos milímetros de largo y 1 milímetro más o menos de diámetro, hasta el gran músculo cuádriceps, medio millón de veces más grande que el stapedius. Además, las fibras pueden ser tan pequeñas como 10 micrómetros de diámetro o tan grandes como 80 micrómetros. Finalmente, la energía de la contracción muscular varía considerablemente de un músculo a otro. Por lo tanto, no es de extrañar que las características mecánicas de la contracción muscular difieran entre los músculos.

Figura 6-13 muestra registros de contracciones isométricas de tres tipos de músculo esquelético: un músculo ocular, que tiene una duración de *isometrico* contracción de menos de 1/50 de segundo; el músculo gastrocnemio, que tiene una duración de contracción de aproximadamente 1/15 de segundo; y el músculo sóleo, que tiene una duración de contracción de aproximadamente 1/5



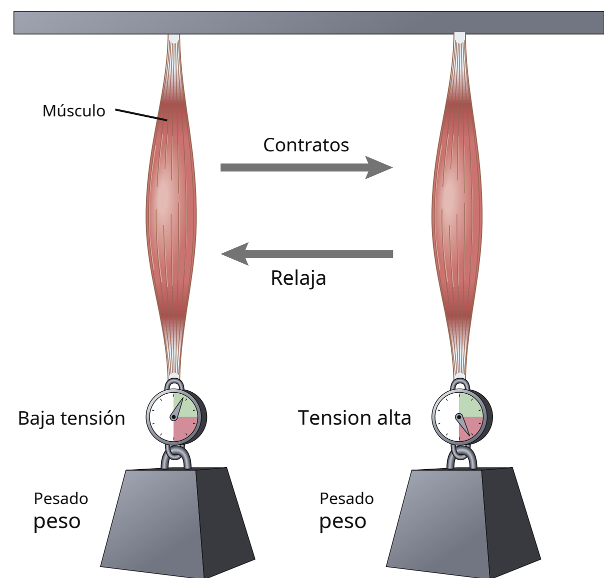


Figura 6-12 Sistemas isotónicos e isométricos para registrar las contracciones musculares. La contracción isotónica ocurre cuando la fuerza de la contracción del músculo es mayor que la carga y la tensión en el músculo permanece constante durante la contracción. Cuando el músculo se contrae, acorta y mueve la carga. La contracción isométrica ocurre cuando la carga es mayor que la fuerza de la contracción muscular; el músculo crea tensión cuando se contrae, pero la longitud total del músculo no cambia.

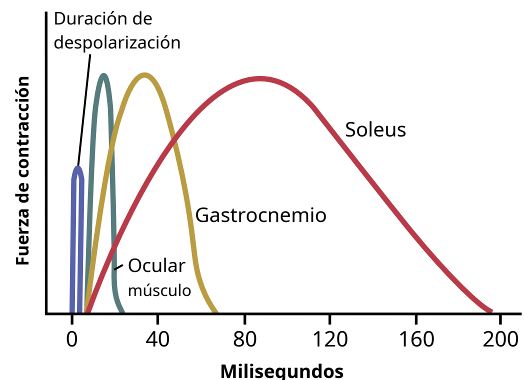


Figura 6-13 Duración de las contracciones isométricas para diferentes tipos de músculos esqueléticos de mamíferos que muestran un período de latencia entre el potencial de acción (despolarización) y la contracción muscular.

segundo. Estas duraciones de contracción están muy adaptadas a las funciones de los respectivos músculos. Los movimientos oculares deben ser extremadamente rápidos para mantener la fijación de los ojos en objetos específicos para proporcionar precisión de visión. El músculo gastrocnemio debe contraerse moderadamente rápido para proporcionar suficiente velocidad de movimiento de las extremidades para correr y saltar, y el músculo sóleo se ocupa principalmente de la contracción lenta para el apoyo continuo y a largo plazo del cuerpo contra la gravedad.

Fibras musculares rápidas versus lentas. Como se discutirá con más detalle en Capítulo 85 En fisiología del deporte, cada músculo del cuerpo está compuesto por una mezcla de los llamados *rápido* y *lento* fibras musculares, con otras fibras graduadas entre estos dos extremos. Los músculos que reaccionan rápidamente, incluido el tibial anterior, están compuestos principalmente de fibras rápidas, con solo un pequeño número de la variedad lenta. Por el contrario, los músculos como el sóleo que responden lentamente pero con una contracción prolongada están compuestos principalmente por fibras lentas. Las diferencias entre estos dos tipos de fibras se describen en las siguientes secciones.

Fibras lentas (tipo 1, músculo rojo). Las siguientes son características de las fibras lentas:

1. Las fibras lentas son más pequeñas que las fibras rápidas.
2. Las fibras lentas también están inervadas por fibras nerviosas más pequeñas.
3. Las fibras lentas tienen un sistema de vasos sanguíneos más extenso y más capilares para suministrar cantidades adicionales de oxígeno en comparación con las fibras rápidas.
4. Las fibras lentas tienen un número mucho mayor de mitocondrias para soportar altos niveles de metabolismo oxidativo.
5. Las fibras lentas contienen grandes cantidades de mioglobina, una proteína que contiene hierro similar a la hemoglobina en los glóbulos rojos. La mioglobina se combina con el oxígeno y lo almacena hasta que se necesita, lo que también acelera enormemente el transporte de oxígeno a las mitocondrias. La mioglobina le da al músculo lento una apariencia rojiza, de ahí el nombre*músculo rojo.*

Fibras Rápidas (Tipo II, Músculo Blanco). Las siguientes son características de las fibras rápidas:

1. Las fibras rápidas son grandes para una gran fuerza de contracción.
2. Las fibras rápidas tienen un retículo sarcoplásmico extenso para la liberación rápida de iones de calcio para iniciar la contracción.
3. Las fibras rápidas contienen grandes cantidades de enzimas glicolíticas para una rápida liberación de energía mediante el proceso glicolítico.
4. Las fibras rápidas tienen un riego sanguíneo menos extenso que las fibras lentas porque el metabolismo oxidativo es de importancia secundaria.
5. Las fibras rápidas tienen menos mitocondrias que las fibras lentas, también porque el metabolismo oxidativo es secundario. Un déficit de mioglobina roja en el músculo rápido le da el nombre*músculo blanco.*

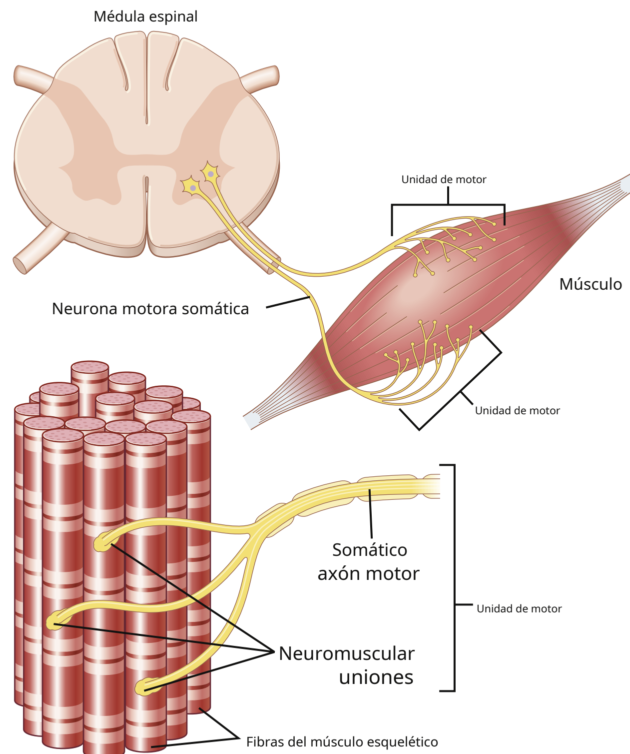


Figura 6-14 Una unidad motora consta de una neurona motora y el grupo de fibras del músculo esquelético que inerva. Un solo axón motor puede ramificarse para inervar varias fibras musculares que funcionan juntas como un grupo. Aunque cada fibra muscular está inervada por una sola motoneurona, un músculo entero puede recibir información de cientos de motoneuronas diferentes.

MECÁNICA DE LA CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Unidad motora: todas las fibras musculares inervadas por una sola fibra nerviosa. Cada motoneurona que sale de la médula espinal inerva múltiples fibras musculares, y el número de fibras inervadas depende del tipo de músculo. Todas las fibras musculares inervadas por una sola fibra nerviosa se denominan *unidad de motor* (**Figura 6-14**). En general, los músculos pequeños que reaccionan rápidamente y cuyo control debe ser exacto tienen más fibras nerviosas por menos fibras musculares (p. Ej., Tan solo dos o tres fibras musculares por unidad motora en algunos de los músculos laríngeos). Por el contrario, los músculos grandes que no requieren un control fino, como el músculo sóleo, pueden tener varios cientos de fibras musculares en una unidad motora. Una cifra promedio para todos los músculos del cuerpo es cuestionable, pero una estimación razonable sería de 80 a 100 fibras musculares por unidad motora.

Las fibras musculares de cada unidad motora no están todas agrupadas en el músculo, sino que se superponen con otras unidades motoras en micro-haces de 3 a 15 fibras. Esta interdigitación permite que las unidades motoras independientes se contraigan apoyándose unas a otras en lugar de hacerlo completamente como segmentos individuales.

Contracciones musculares de diferentes fuerzas: suma de fuerzas. *Suma* significa la suma de contracciones de contracciones individuales para aumentar la intensidad

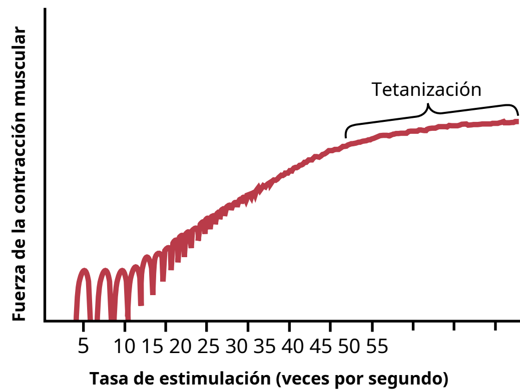


Figura 6-15 Suma de frecuencias y tetanización.

de la contracción muscular general. La suma se produce de dos formas: (1) aumentando el número de unidades motoras que se contraen simultáneamente, lo que se denomina *suma de fibras múltiples*; y (2) aumentando la frecuencia de contracción, que se llama *suma de frecuencia* y puede llevar a *tetanización.*

Suma de fibras múltiples. Cuando el sistema nervioso central envía una señal débil para contraer un músculo, las unidades motoras más pequeñas del músculo pueden estimularse con preferencia a las unidades motoras más grandes. Luego, a medida que aumenta la fuerza de la señal, las unidades motoras cada vez más grandes comienzan a excitarse, y las unidades motoras más grandes a menudo tienen hasta 50 veces la fuerza contráctil de las unidades más pequeñas. Este fenómeno, llamado *principio de tamaño*, es importante porque permite que las gradaciones de la fuerza muscular durante la contracción débil se produzcan en pequeños pasos, mientras que los pasos se vuelven progresivamente mayores cuando se requieren grandes cantidades de fuerza. Este principio de tamaño se produce porque las unidades motoras más pequeñas son impulsadas por fibras nerviosas motoras pequeñas y las neuronas motoras pequeñas de la médula espinal son más excitables que las más grandes, por lo que, naturalmente, se excitan primero.

Otra característica importante de la suma de fibras múltiples es que las diferentes unidades motoras son impulsadas de forma asincrónica por la médula espinal; como resultado, la contracción alterna entre las unidades motoras una tras otra, lo que proporciona una contracción suave, incluso a bajas frecuencias de señales nerviosas.

Suma de frecuencias y tetanización. Figura 6-15 muestra los principios de la suma de frecuencias y la tetanización. Las contracciones de espasmos individuales que ocurren una tras otra a baja frecuencia de estimulación se muestran a la izquierda. Luego, a medida que aumenta la frecuencia, llega un punto en el que cada nueva contracción ocurre antes de que termine la anterior. Como resultado, la segunda contracción se agrega parcialmente a la primera y, por lo tanto, la fuerza total de contracción aumenta progresivamente con una frecuencia creciente. Cuando la frecuencia alcanza un nivel crítico, las sucesivas contracciones eventualmente se vuelven tan rápidas que se fusionan, y toda la contracción del músculo parece ser completamente liso y continuo, como se muestra en la figura. Este proceso se llama *tetanización.* A una frecuencia ligeramente más alta, la fuerza de contracción alcanza su máximo, por lo que cualquier aumento adicional en la frecuencia más allá de ese punto no tiene ningún efecto adicional en el aumento de la fuerza contráctil. La tetania se produce porque se mantienen suficientes iones calcio en el sarcoplasma muscular, incluso entre los potenciales de acción, de modo que se mantiene un estado contráctil completo sin permitir ninguna relajación entre los potenciales de acción.

Fuerza máxima de contracción. La fuerza máxima de contracción tetánica de un músculo que opera a una longitud muscular normal promedia entre 3 y 4 kg / cm^2 de músculo, o 50 libras / pulgada^2. Debido a que un músculo cuádriceps puede tener hasta 16 pulgadas cuadradas de vientre muscular, se pueden aplicar hasta 800 libras de tensión en el tendón rotuliano. Por lo tanto, uno puede comprender fácilmente cómo es posible que los músculos saquen sus tendones de sus inserciones en el hueso.

Cambios en la fuerza muscular al inicio de la contracción: el efecto escalera (Treppe). Cuando un músculo comienza a contraerse después de un largo período de descanso, su fuerza inicial de contracción puede ser tan pequeña como la mitad de su fuerza 10 a 50 contracciones musculares más tarde. Es decir, la fuerza de la contracción aumenta hasta una meseta, un fenómeno llamado *efecto escalera*, o *treppe.*

Aunque no se conocen todas las posibles causas del efecto escalera, se cree que se debe principalmente al aumento de los iones de calcio en el citosol debido a la liberación de más y más iones del retículo sarcoplásmico con cada potencial de acción muscular sucesivo y falla del sarcoplasma para recuperar los iones inmediatamente.

Tono del músculo esquelético. Incluso cuando los músculos están en reposo, generalmente permanece una cierta tensión, llamada *tono muscular.* Debido a que las fibras musculares esqueléticas normales no se contraen sin un potencial de acción para estimular las fibras, el tono del músculo esquelético resulta completamente de una baja tasa de impulsos nerviosos provenientes de la médula espinal. Estos impulsos nerviosos, a su vez, están controlados en parte por señales transmitidas desde el cerebro a las neuronas motoras anteriores de la médula espinal apropiadas y en parte por señales que se originan en *husos musculares* ubicado en el músculo. Ambas señales se discuten en relación con el huso muscular y la función de la médula espinal en Capítulo 55.

Fatiga muscular. La fuerte contracción prolongada de un músculo conduce al conocido estado de fatiga muscular. Los estudios en atletas han demostrado que la fatiga muscular aumenta en proporción casi directa a la tasa de agotamiento del glucógeno muscular. Por tanto, la fatiga se debe principalmente a la incapacidad de los procesos contráctiles y metabólicos de las fibras musculares para seguir proporcionando el mismo rendimiento de trabajo. Sin embargo, los experimentos también han demostrado que la transmisión de la señal nerviosa a través del sistema neuromuscular

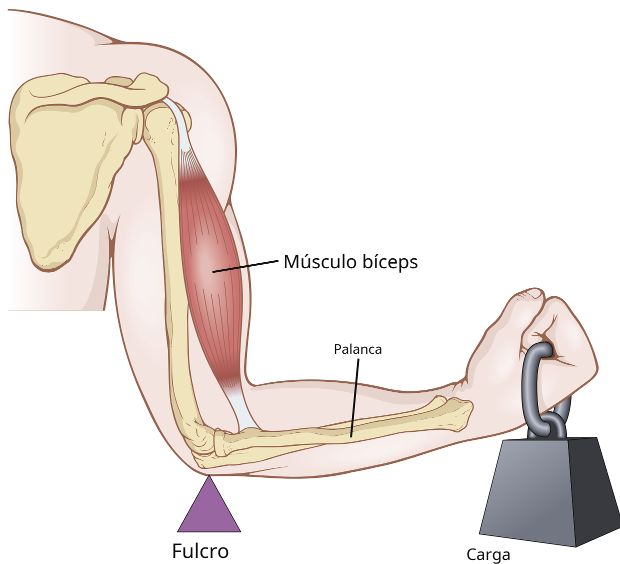


Figura 6-16 Sistema de palanca activado por el músculo bíceps.

cruce, discutido en Capítulo 7, puede disminuir al menos una pequeña cantidad después de una actividad muscular intensa y prolongada, disminuyendo así aún más la contracción muscular. La interrupción del flujo sanguíneo a través de un músculo en contracción conduce a una fatiga muscular casi completa en 1 o 2 minutos debido a la pérdida de suministro de nutrientes, especialmente la pérdida de oxígeno.

Sistemas de palanca del cuerpo. Los músculos operan aplicando tensión a sus puntos de inserción en los huesos, y los huesos, a su vez, forman varios tipos de sistemas de palanca. **Figura 6-16** muestra el sistema de palanca activado por el músculo bíceps para levantar el antebrazo contra una carga. Si asumimos que un bíceps grande tiene un área de sección transversal de 6 pulgadas cuadradas, la fuerza máxima de contracción sería de unas 300 libras. Cuando el antebrazo está en ángulo recto con la parte superior del brazo, la unión del tendón del bíceps es aproximadamente 2 pulgadas anterior al fulcro en el codo, y la longitud total de la palanca del antebrazo es de aproximadamente 14 pulgadas. Por lo tanto, la cantidad de poder de elevación del bíceps en la mano sería solo una séptima parte de las 300 libras de fuerza muscular, o alrededor de 43 libras. Cuando el brazo está completamente extendido, la unión del bíceps es mucho menos de 2 pulgadas por delante del fulcro, y la fuerza con la que se puede llevar la mano hacia adelante también es mucho menos de 43 libras.

En resumen, un análisis de los sistemas de palanca del cuerpo depende del conocimiento de lo siguiente: (1) el punto de inserción del músculo; (2) su distancia del fulcro de la palanca; (3) la longitud del brazo de palanca; y (4) la posición de la palanca. Se requieren muchos tipos de movimiento en el cuerpo, algunos de los cuales necesitan una gran fuerza y otros que necesitan grandes distancias de movimiento. Por esta razón, existen muchos tipos diferentes de músculos; algunos son largos y se contraen a gran distancia, y otros son cortos pero tienen grandes áreas de sección transversal y pueden proporcionar una fuerza de contracción extrema en distancias cortas. El estudio de diferentes tipos de músculos, sistemas de palanca y sus movimientos se denomina *kinesiología* y es un componente científico importante de la fisiología humana.

Colocación de una parte del cuerpo por contracción de músculos agonistas y antagonistas en lados opuestos de una articulación. Virtualmente todos los movimientos corporales son causados por la contracción simultánea de los músculos agonistas y antagonistas en lados opuestos de las articulaciones. Este proceso se llama *coactivación de los músculos agonistas y antagonistas* y está controlado por los centros de control motor del cerebro y la médula espinal.

La posición de cada parte separada del cuerpo, como una armadura o una pierna, está determinada por los grados relativos de contracción de los conjuntos de músculos agonistas y antagonistas. Por ejemplo, supongamos que una armadura por pierna debe colocarse en una posición de rango medio. Para lograr esta posición, los músculos agonistas y antagonistas se excitan aproximadamente en el mismo grado. Recuerde que un músculo alargado se contrae con más fuerza que un músculo acortado, como se ilustra en **Figura 6-10**, mostrando la máxima fuerza de contracción a la longitud total del músculo funcional y casi ninguna fuerza de contracción a la mitad de la longitud normal. Por lo tanto, el músculo alargado de un lado de una articulación puede contraerse con mucha más fuerza que el músculo más corto del lado opuesto. A medida que un brazo o una pierna se mueven hacia su posición media, la fuerza del músculo más largo disminuye, pero la fuerza del músculo más corto aumenta hasta que las dos fuerzas se igualan. En este punto, se detiene el movimiento del brazo o la pierna. Por tanto, al variar las proporciones del grado de activación de los músculos agonistas y antagonistas, el sistema nervioso dirige la posición del brazo o la pierna.

Discutimos en Capítulo 55 que el sistema nervioso motor tiene importantes mecanismos adicionales para compensar las diferentes cargas musculares al dirigir este proceso de posicionamiento.

REMODELACIÓN DEL MÚSCULO PARA EMPAREJAR LA FUNCIÓN

Los músculos del cuerpo se remodelan continuamente para adaptarse a las funciones que se les requieren. Se alteran sus diámetros, longitudes, resistencias y suministros vasculares, e incluso se alteran, al menos levemente, los tipos de fibras musculares. Este proceso de remodelación suele ser bastante rápido y se produce en unas pocas semanas. Los experimentos en animales han demostrado que las proteínas contráctiles del músculo en algunos músculos más pequeños y más activos se pueden reemplazar en tan solo 2 semanas.

Hipertrofia muscular y atrofia muscular. El aumento de la masa total de un músculo se llama *hipertrofia muscular.* Cuando la masa total disminuye, el proceso se llama *atrofia muscular.*

Prácticamente toda la hipertrofia muscular resulta de un aumento en el número de filamentos de actina y miosina en cada fibra muscular, lo que provoca el agrandamiento de las fibras musculares individuales; esta condición se llama simplemente *hipertrofia de fibras.* La hipertrofia ocurre en un grado mucho mayor cuando el músculo se carga durante el proceso contráctil. Solo se requieren unas pocas contracciones fuertes cada día para causar una hipertrofia significativa dentro de las 6 a 10 semanas.

La forma en que la contracción enérgica conduce a la hipertrofia es poco conocida. Sin embargo, se sabe que la tasa de síntesis de proteínas contráctiles musculares es

mucho mayor cuando se desarrolla la hipertrofia, lo que también conduce a un número progresivamente mayor de filamentos de actina y miosina en las miofibrillas, que a menudo aumentan hasta en un 50%. Se ha observado que algunas de las miofibrillas se dividen dentro del músculo hipertrofiado para formar nuevas miofibrillas, pero aún se desconoce la importancia de este proceso en el agrandamiento habitual del músculo esquelético.

Junto con el tamaño cada vez mayor de las miofibrillas, los sistemas enzimáticos que proporcionan energía también aumentan, especialmente las enzimas para la glucólisis, lo que permite un suministro rápido de energía durante la contracción muscular contundente a corto plazo.

Cuando un músculo permanece sin usar durante muchas semanas, la tasa de degradación de las proteínas contráctiles es más rápida que la tasa de reemplazo. Por tanto, se produce atrofia muscular. La vía que parece explicar gran parte de la degradación de proteínas en un músculo que sufre atrofia es la*Vía ubiquitina-proteasoma dependiente de ATP*. Los proteasomas son grandes complejos de proteínas que degradan las proteínas dañadas o innecesarias al*proteólisis*, una reacción química que rompe los enlaces peptídicos. La ubiquitina es una proteína reguladora que básicamente marca qué células serán el objetivo de la degradación proteosomal.

Ajuste de la longitud del músculo. Otro tipo de hipertrofia ocurre cuando los músculos se estiran más de lo normal. Este estiramiento hace que se agreguen nuevos sarcómeros en los extremos de las fibras musculares, donde se unen a los tendones. De hecho, se pueden agregar nuevos sarcómeros tan rápidamente como varios por minuto en el músculo de nuevo desarrollo, lo que ilustra la rapidez de este tipo de hipertrofia.

Por el contrario, cuando un músculo permanece acortado continuamente a menos de su longitud normal, los sarcómeros en los extremos de las fibras musculares pueden desaparecer. Es mediante estos procesos que los músculos se remodelan continuamente para que tengan la longitud adecuada para una contracción muscular adecuada.

Hiperplasia de fibras musculares. En raras condiciones de generación de fuerza muscular extrema, se ha observado que el número real de fibras musculares aumenta (pero solo en un pequeño porcentaje), además del proceso de hipertrofia de las fibras. Este aumento en el número de fibras se llama*hiperplasia de fibras.* Cuando ocurre, el mecanismo es la división lineal de fibras previamente agrandadas.

La denervación muscular provoca una rápida atrofia. Cuando un músculo pierde su suministro de nervios, ya no recibe las señales contráctiles necesarias para mantener el tamaño normal del músculo. Por lo tanto, la atrofia comienza casi de inmediato. Después de aproximadamente 2 meses, también comienzan a aparecer cambios degenerativos en las fibras musculares. Si el suministro de nervios al músculo vuelve a crecer rápidamente, el retorno completo de la función puede ocurrir en tan solo 3 meses pero, a partir de ese momento, la capacidad de retorno funcional se vuelve cada vez menor, sin más retorno de la función después de 1 a 2 años. .

En la etapa final de la atrofia por denervación, la mayoría de las fibras musculares se destruyen y se reemplazan por fibras fibrosas y tejido graso. Las fibras que quedan están compuestas por una membrana celular larga con una formación de núcleos de células musculares, pero con pocas o ninguna propiedad contráctil y poca o ninguna capacidad de regenerar miofibrillas si un nervio vuelve a crecer.

El tejido fibroso que reemplaza las fibras musculares durante la atrofia por denervación también tiene una tendencia a continuar acortándose durante muchos meses, un proceso llamado *contractura.* Por lo tanto, uno de los problemas más importantes en la práctica de la fisioterapia es evitar que los músculos atrofiados desarrollen contracturas debilitantes y desfigurantes. Este objetivo se logra mediante el estiramiento diario de los músculos o el uso de aparatos que mantienen los músculos estirados durante el proceso de atrofia.

Recuperación de la contracción muscular en poliomielitis: desarrollo de unidades macromotoras. Cuando algunos pero no todas las fibras nerviosas de un músculo se destruyen, como ocurre en la poliomielitis, las fibras nerviosas restantes se ramifican para formar nuevos axones que luego inervan muchas de las fibras musculares paralizadas. Este proceso da como resultado grandes unidades motoras llamadas *unidades macromotoras*, que puede contener hasta cinco veces la cantidad normal de fibras musculares para cada motoneurona proveniente de la médula espinal. La formación de grandes unidades motoras disminuye la precisión del control que se tiene sobre los músculos, pero permite que los músculos recuperen diversos grados de fuerza.

Rigor mortis. Varias horas después de la muerte, todos los músculos del cuerpo entran en un estado de *contractura* llamado *rigor mortis*; es decir, los músculos se contraen y se vuelven rígidos, incluso sin potenciales de acción. Esta rigidez resulta de la pérdida de todo el ATP, que se requiere para provocar la separación de los puentes cruzados de los filamentos de actina durante el proceso de relajación. Los músculos permanecen en rigidez hasta que las proteínas musculares se deterioran aproximadamente de 15 a 25 horas después, lo que presumiblemente es el resultado de la autólisis causada por las enzimas liberadas por los lisosomas. Todos estos eventos ocurren más rápidamente a temperaturas más altas.

Distrofia muscular. Las distrofias musculares incluyen varios trastornos hereditarios que provocan debilidad progresiva y degeneración de las fibras musculares, que son reemplazadas por tejido graso y colágeno.

Una de las formas más comunes de distrofia muscular es *Distrofia muscular de Duchenne* (DMD). Esta enfermedad afecta solo a los hombres porque se transmite como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X y es causada por la mutación del gen que codifica una proteína llamada*distrofina*, que une las actinas con las proteínas de la membrana de las células musculares. La distrofina y las proteínas asociadas forman la interfaz entre el aparato contráctil intracelular y la matriz conectiva extracelular.

Aunque las funciones precisas de la distrofina no se comprenden completamente, la falta de distrofina o las formas mutadas de la proteína provocan la desestabilización de la membrana de las células musculares y la activación de múltiples procesos fisiopatológicos, incluida la manipulación del calcio intracelular alterado y la reparación alterada de la membrana después de una lesión. Un efecto importante de la distrofina anormal es un aumento en la permeabilidad de la membrana al calcio, lo que permite que los iones de calcio extracelulares entren en la fibra muscular e inicien cambios en las enzimas intracelulares que finalmente conducen a la proteólisis y la degradación de las fibras musculares.

Los síntomas de la DMD incluyen debilidad muscular que comienza en la primera infancia y progresa rápidamente, por lo que el paciente suele estar en silla de ruedas a los 12 años y, a menudo, muere por insuficiencia respiratoria antes de los 30 años. Una forma más pequeña de esta enfermedad, llamada *Distrofia muscular de Becker* (BMD), también es causada por mutaciones del gen que codifica la distrofina, pero tiene un inicio más tardío y una supervivencia más prolongada. Se estima que la DMD y la BMD afectan a 1 de cada 5,600 a 7,700 hombres entre las edades de 5 a 24 años. Actualmente, no existe un tratamiento eficaz para la DMD o la BMD, aunque la caracterización de la base genética de estas enfermedades ha proporcionado el potencial para la terapia génica en el futuro.

Bibliografía

Adams GR, Bamman MM: Caracterización y regulación de la hipertrofia muscular compensatoria inducida por cargas mecánicas. Compr Physiol 2: 2829, 2012.

Allen DG, Lamb GD, Westerblad H: Fatiga del músculo esquelético: mecanismos celulares. Physiol Rev 88: 287, 2008.

Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE: Función y genética de la distrofina y las proteínas relacionadas con la distrofina en el músculo. Physiol Rev 82: 291, 2002.

Damas F, Libardi CA, Ugrinowitsch C. El desarrollo de la hipertrofia del músculo esquelético a través del entrenamiento de resistencia: el papel del daño muscular y la síntesis de proteínas musculares. Eur J Appl Physiol 118: 485-500, 2019.

Fitts RH: El ciclo de puentes cruzados y la fatiga del músculo esquelético. J Appl Physiol 104: 551, 2008.

Francaux M, Deldicque L. Ejercicio y control de la masa muscular en humanos. Arco de Pflugers 471: 397-411, 2019.

Glass DJ: vías de señalización que median la hipertrofia y atrofia del músculo esquelético. Nat Cell Biol 5:87, 2003.

Gorgey AS, Witt O, O'Brien L, Cardozo C, Chen Q, Lesnefsky EJ, Graham ZA. Salud mitocondrial y plasticidad muscular después de una lesión de la médula espinal. Eur J Appl Physiol 119: 315-331, 2019.

Gunning P, O'Neill G, Hardeman E: Regulación del citoesqueleto de actina basada en tropomiosina en el tiempo y el espacio. Physiol Rev 88: 1, 2008.

Heckman CJ, Enoka RM: Unidad de motor. Compr Physiol 2: 2629, 2012.

Henderson CA, Gomez CG, Novak SM, Mi-Mi L, Gregorio CC. Descripción general del citoesqueleto muscular. Compr Physiol 7: 891-944, 2017.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, Sarkozy A, Ochala J, Sewry C, Phadke R, Gautel M, Muntoni F. Miopatías congénitas: trastornos del acoplamiento excitación-contracción y la contracción muscular. Nat Rev Neurol 14: 151-167, 2018.

Larsson L, Degens H, Li M, Salviati L, Lee YI, Thompson W, Kirkland JL, Sandri M. Sarcopenia: pérdida de masa muscular y función relacionada con el envejecimiento. Physiol Rev 99: 427-511, 2019.

Lin BL, Song T, Sadayappan S. Miofilamentos: motores y gobernantes del sarcómero. Compr Physiol 7: 675-692, 2017.

Mercuri E, Muntoni F: Distrofias musculares. Lancet 381: 845, 2013. Murach KA, Fry CS, Kirby TJ, Jackson JR, Lee JD, White SH, Dupont-Versteegden EE, McCarthy JJ, Peterson CA. ¿Protagonista o papel secundario? Regulación del tamaño de las células satélite y de las fibras del músculo esquelético. Fisiología (Bethesda) 33: 26-38, 2018.

Olsen LA, Nicoll JX, Fry AC. La fibra del músculo esquelético: una célula mecánicamente sensible. Eur J Appl Physiol 119: 333-349, 2019.

Patikas DA, Williams CA, Ratel S. Fatiga inducida por el ejercicio en jóvenes: avances y perspectivas de futuro. Eur J Appl Physiol 118: 899-910, 2018.

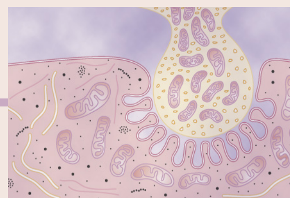
Schaeffer PJ, Lindstedt SL: Cómo se mueven los animales: lecciones comparativas sobre la locomoción animal. Compr Physiol 3: 289, 2013.

Schiaffino S, Reggiani C: tipos de fibras en los músculos esqueléticos de los mamíferos. Physiol Rev 91: 1447, 2011.

Tsianos GA, Loeb GE. Mecánica de músculos y extremidades. Compr Physiol 7: 429-462, 2017.

van Breemen C, Fameli N, Evans AM: Retículo sarcoplásmico panuniónico en el músculo liso vascular: nanoespacio Ca^{2+} transporte de Ca específico del sitio y de la función $^{2+}$ señalización. J Physiol 591: 2043, 2013.

Vandenboom R. Modulación de la contracción del músculo esquelético por fosforilación de miosina. Compr Physiol 7: 171-212, 2016.



CAPÍTULO 7

Excitación del músculo esquelético: transmisión neuromuscular y acoplamiento excitación-contracción

UNIÓN NEUROMUSCULAR Y TRANSMISIÓN DE IMPULSOS DESDE TERMINACIONES NERVIOSAS A FIBRAS MUSCULARES ESQUELÉTICAS

Las fibras del músculo esquelético están inervadas por grandes fibras nerviosas mielinizadas que se originan en grandes motoneuronas en los cuernos anteriores de la médula espinal. Como se discutió en Capítulo 6, cada fibra nerviosa, después de entrar en el vientre muscular, normalmente se ramifica y estimula de tres a varios cientos de fibras del músculo esquelético. Cada terminación nerviosa forma una unión, llamada *Unión neuromuscular*, con la fibra muscular cerca de su punto medio. El potencial de acción iniciado en la fibra muscular por la señal nerviosa viaja en ambas direcciones hacia los extremos de la fibra muscular. Con la excepción de aproximadamente el 2% de las fibras musculares, solo existe una unión de este tipo por fibra muscular.

ANATOMÍA FISIOLÓGICA DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR: PLACA EXTREMO DEL MOTOR

Figura 7-1*A* y ***B*** muestra la unión neuromuscular de una gran fibra nerviosa mielinizada a una fibra de músculo esquelético. La fibra nerviosa forma un complejo de *terminales nerviosas ramificadas* que invaginan la superficie de la fibra muscular pero se encuentran fuera de la membrana plasmática de la fibra muscular. Toda la estructura se llama *placa motora.* Está cubierto por una o más células de Schwann que lo aíslan de los fluidos circundantes.

Figura 7-1*C* muestra la unión entre un solo axón terminal y la membrana de la fibra muscular. La membrana invaginada se llama *canalón sináptico* o *canal sináptico*, y el espacio entre el terminal y la membrana de la fibra se llama *espacio sináptico* o *hendidura sináptica,* que tiene de 20 a 30 nanómetros de ancho. En el fondo de la canaleta hay numerosos pequeños *pliegues* de la membrana muscular llamada *fisuras subneurales*, que aumentan en gran medida la superficie en la que puede actuar el transmisor sináptico.

En el axón terminal hay muchas mitocondrias que suministran trifosfato de adenosina (ATP), la fuente de energía utilizada para la síntesis de un transmisor, *acetilcolina,* que excita la membrana de la fibra muscular. Se sintetiza acetilcolina en el citoplasma de la terminal, pero se absorbe rápidamente en muchos pequeños *vesículas sinápticas*, aproximadamente 300.000 de los cuales se encuentran normalmente en los terminales de una sola placa de extremo. En el espacio sináptico hay grandes cantidades de enzima. *acetilcolinesterasa*, que destruye la acetilcolina unos milisegundos después de que ha sido liberada de las vesículas sinápticas.

SECRECIÓN DE ACETILCOLINA POR LOS TERMINALES NERVIOSOS

Cuando un impulso nervioso alcanza la unión neuromuscular, se liberan alrededor de 125 vesículas de acetilcolina desde las terminales hacia el espacio sináptico. Algunos de los detalles de este mecanismo se pueden ver en **Figura 7-2**, que muestra una vista ampliada de un espacio sináptico con la membrana neural arriba y la membrana muscular y sus hendiduras subneurales abajo.

En la superficie interior de la membrana neural son lineales *barras densas*, mostrado en sección transversal en **Figura 7-2**. A cada lado de cada barra densa hay partículas de proteína que penetran la membrana neural; estos son *canales de calcio dependientes de voltaje*. Cuando un potencial de acción se extiende sobre la terminal, estos canales se abren y permiten que los iones de calcio se difundan desde el espacio sináptico hacia el interior de la terminal nerviosa. Se cree que los iones de calcio, a su vez, activan *California*$^{2+}$*proteína quinasa dependiente de calmodulina*, que, a su vez, fosforila *sinapsina* proteínas que anclan las vesículas de acetilcolina al citoesqueleto del terminal presináptico. Este proceso libera las vesículas de acetilcolina del citoesqueleto y les permite moverse hacia el *zona activa* de la membrana neural presináptica adyacente a las barras densas. Luego, las vesículas se acoplan en los sitios de liberación, se fusionan con la membrana neural y vacían su acetilcolina en el espacio sináptico mediante el proceso de *exocitosis*.

Aunque algunos de los detalles mencionados anteriormente son especulativos, se sabe que el estímulo eficaz para provocar la liberación de acetilcolina de las vesículas es la entrada de iones de calcio y que la acetilcolina de las vesículas se vacía luego a través de la membrana neural adyacente a las barras densas.

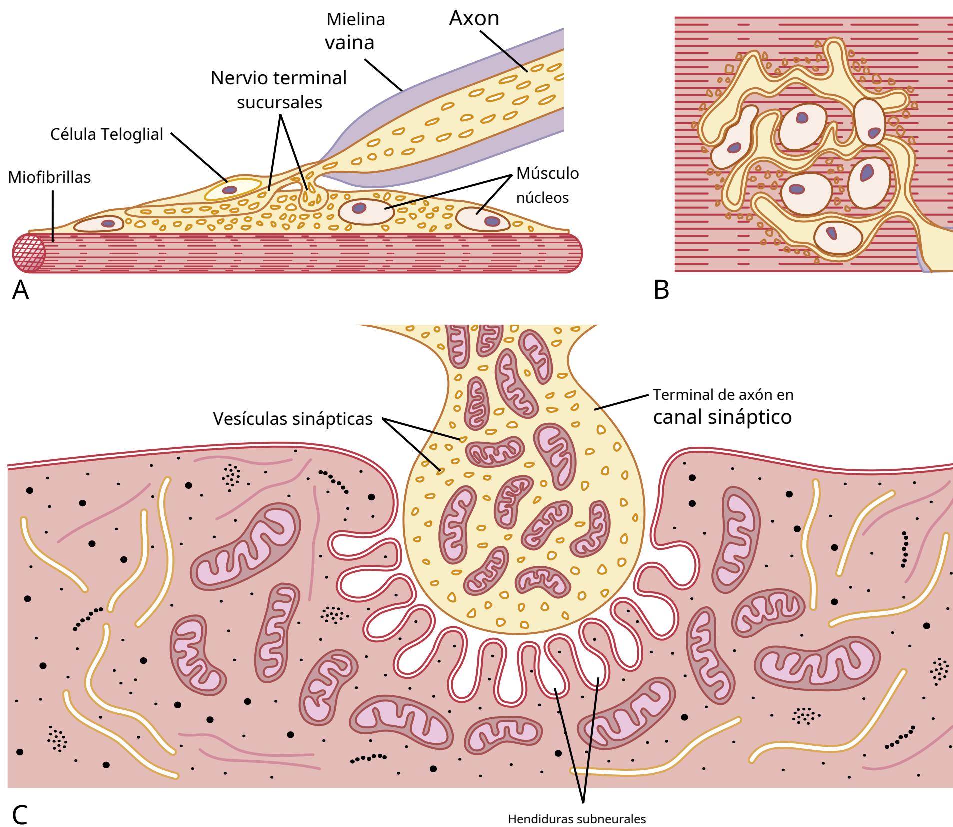


Figura 7-1. Diferentes vistas de la placa final del motor. A, Sección longitudinal a través de la placa final. B, Vista de superficie de la placa final. C, Aspecto micrográfico electrónico del punto de contacto entre un solo terminal de axón y la membrana de la fibra muscular.

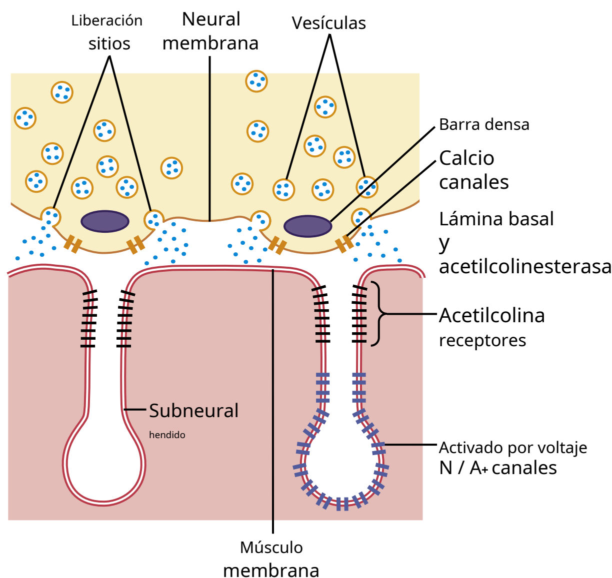


Figura 7-2. Liberación de acetilcolina de vesículas sinápticas en la membrana neural de la unión neuromuscular. Nótese la proximidad de los sitios de liberación en la membrana neural a los receptores de acetilcolina en la membrana muscular en la boca de las hendiduras subneurales.

La acetilcolina abre canales de iones en las membranas postsinápticas. Figura 7-2 también muestra muchos pequeños *receptores de acetilcolina* y *canales de sodio dependientes de voltaje* en la membrana de la fibra muscular. los*canales iónicos activados por acetilcolina* se encuentran casi en su totalidad cerca de las bocas de las hendiduras subneurales que se encuentran inmediatamente debajo de la densa áreas de la barra, donde la acetilcolina se vacía en el espacio sináptico. Los canales de sodio activados por voltaje también recubren las hendiduras subneurales.

Cada receptor de acetilcolina es un complejo proteico que tiene un peso molecular total de aproximadamente 275.000. El complejo del receptor de acetilcolina fetal está compuesto por cinco proteínas subunitarias, dos*alfa* proteínas y una de cada una *beta, delta*, y *gama* proteínas. En el adulto, un*épsilon* La proteína sustituye a la proteína gamma en este complejo receptor. Estas moléculas de proteína penetran a lo largo de la membrana, colocadas una al lado de la otra en un círculo para formar un canal tubular, ilustrado en**Figura 7-3**. El canal permanece estrecho, como se muestra en la parte A de la figura, hasta que dos moléculas de acetilcolina se unen respectivamente a las dos*alfa* proteínas de subunidad. Este aditamento provoca un cambio conformacional que abre el canal, como se muestra en la parte B de la figura.

El canal activado por acetilcolina tiene un diámetro de aproximadamente 0,65 nanómetros, que es lo suficientemente grande como para permitir que los importantes iones positivos: sodio (Na^+), potasio (K^+) y calcio (Ca^{2+}) —Para moverse fácilmente a través de la abertura. Los estudios de patch clamp han demostrado que uno de estos canales, cuando se abre con acetilcolina, puede transmitir de 15.000 a 30.000 iones de sodio en 1 milisegundo. Por el contrario, los iones negativos, como los iones de cloruro, no pasan debido a las fuertes cargas negativas en la boca del canal que repelen estos iones negativos.

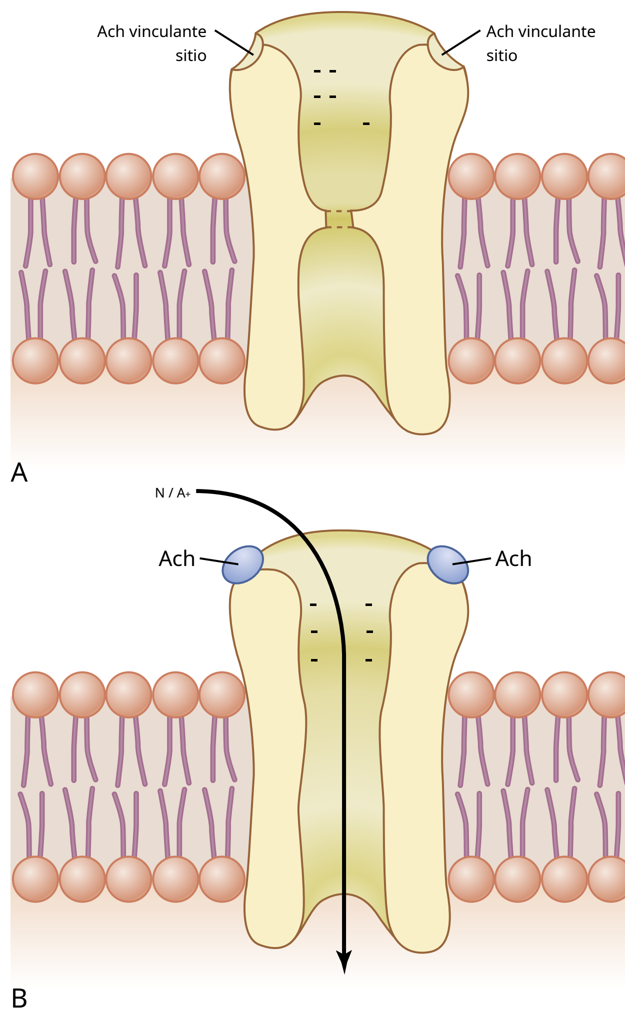


Figura 7-3. Canal activado por acetilcolina. A, Estado cerrado. B, Después de que la acetilcolina (Ach) se ha adherido y un cambio conformacional ha abierto el canal, permitiendo que los iones de sodio entren en la fibra muscular y provoquen la contracción. Tenga en cuenta las cargas negativas en la boca del canal que impiden el paso de iones negativos como los iones cloruro.

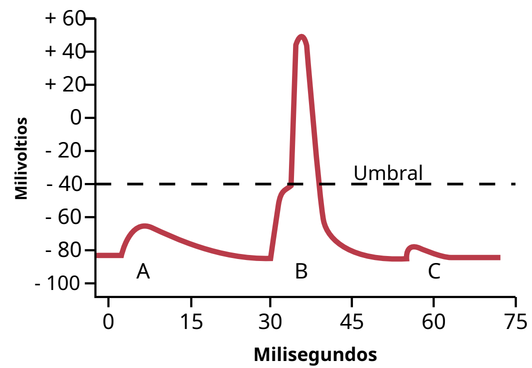


Figura 7-4. Potenciales de la placa terminal (en milivoltios). A, Potencial de placa terminal debilitado registrado en un músculo curarizado que es demasiado débil para provocar un potencial de acción. B, Potencial de placa terminal normal que provoca un potencial de acción muscular. C, Potencial de placa terminal debilitado causado por la toxina botulínica que disminuye la liberación de acetilcolina en la placa terminal, de nuevo demasiado débil para provocar un potencial de acción muscular.

En la práctica, fluyen muchos más iones sodio a través de los canales activados por acetilcolina que cualquier otro ión por dos razones. Primero, solo hay dos iones positivos presentes en grandes concentraciones: iones sodio en el líquido extracelular e iones potasio en el líquido intracelular. En segundo lugar, el potencial negativo en el interior de la membrana muscular, de −80 a −90 milivoltios, arrastra los iones de sodio cargados positivamente hacia el interior de la fibra y al mismo tiempo previene la salida de los iones de potasio cargados positivamente cuando intentan pasar hacia afuera.

Como se muestra en **Figura 7-3*B***, el principal efecto de la apertura
El uso de los canales activados por acetilcolina permite que los iones de sodio fluyan hacia el interior de la fibra, llevando consigo cargas positivas. Esta acción crea un cambio de potencial positivo local dentro de la membrana de la fibra muscular, llamado*potencial de la placa final.* Este potencial de la placa terminal normalmente causa una despolarización suficiente para abrir los canales de sodio vecinos dependientes de voltaje, lo que permite una entrada de iones de sodio aún mayor e inicia un potencial de acción que se extiende a lo largo de la membrana muscular y provoca la contracción muscular.

Destrucción de la acetilcolina liberada por la acetilcolinesterasa. La acetilcolina, una vez liberada en el espacio sináptico, continúa activando los receptores de acetilcolina mientras persista la acetilcolina en el espacio. Sin embargo, es rápidamente destruido por la enzima.*acetilcolinesterasa*, que se adhiere principalmente a la capa esponjosa de tejido conectivo fino que llena el espacio sináptico entre la terminal nerviosa presináptica y la membrana muscular postsináptica. Una pequeña cantidad de acetilcolina se difunde fuera del espacio sináptico y luego ya no está disponible para actuar sobre la membrana de la fibra muscular.

El breve tiempo que la acetilcolina permanece en el espacio sináptico (unos pocos milisegundos como máximo) normalmente es suficiente para excitar la fibra muscular. Luego, la eliminación rápida de la acetilcolina evita la reexcitación muscular continua después de que la fibra muscular se haya recuperado de su potencial de acción inicial.

Potencial de la placa terminal y excitación de la fibra del músculo esquelético. La repentina insurgencia de iones de sodio en la fibra muscular cuando los canales activados por acetilcolina se abren provoca el potencial eléctrico dentro de la fibra en la *área local de la placa final* para aumentar en la dirección positiva hasta 50 a 75 milivoltios, creando una *potencial local* llamó al *potencial de la placa final*. Recordar deCapítulo 5 que un aumento repentino en el potencial de la membrana nerviosa de más de 20 a 30 milivoltios es normalmente suficiente para iniciar más y más apertura de los canales de sodio, iniciando así un potencial de acción en la membrana de la fibra muscular.

Figura 7-4 ilustra un potencial de placa terminal que inicia el potencial de acción. Esta figura muestra tres potenciales de placa de extremo separados. Los potenciales A y C de la placa terminal son demasiado débiles para provocar un potencial de acción, pero producen cambios débiles de voltaje en la placa terminal local, como se registra en la figura. Por el contrario, el potencial B de la placa terminal es mucho más fuerte y hace que se abran suficientes canales de sodio.

de modo que el efecto autorregenerativo de cada vez más iones de sodio que fluyen hacia el interior de la fibra inicia un potencial de acción. La debilidad del potencial de la placa terminal en el punto A fue causada por el envenenamiento de la fibra muscular con*curare*, un fármaco que bloquea la acción de activación de la acetilcolina en los canales de acetilcolina al competir por los sitios receptores de acetilcolina. La debilidad del potencial de la placa terminal en el punto C resultó del efecto de*toxina botulínica*, un veneno bacteriano que disminuye la cantidad de acetilcolina liberada por las terminales nerviosas.

Factor de seguridad para la transmisión en la unión neuromuscular: fatiga de la unión. Por lo general, cada impulso que llega a la unión neuromuscular causa aproximadamente tres veces más potencial de placa terminal que el requerido para estimular la fibra muscular. Por lo tanto, se dice que la unión neuromuscular normal tiene un alto *factor de seguridad*. Sin embargo, la estimulación de la fibra nerviosa a velocidades superiores a 100 veces por segundo durante varios minutos puede disminuir tanto el número de vesículas de acetilcolina que los impulsos no llegan a la fibra muscular. Esta situación se llama*fatiga* de la unión neuromuscular, y es el mismo efecto que causa la fatiga de las sinapsis en el sistema nervioso central cuando las sinapsis están sobreexcitadas. En condiciones normales de funcionamiento, la fatiga mensurable de la unión neuromuscular ocurre raramente e, incluso entonces, solo en los niveles más agotadores de actividad muscular.

Formación y liberación de acetilcolina

La formación y liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular ocurre en las siguientes etapas:

1. El aparato de Golgi forma pequeñas vesículas, de unos 40 nanómetros de tamaño, en el cuerpo celular de la motoneurona de la médula espinal. Estas vesículas luego son transportadas por axoplasma que fluye a través del núcleo del axón desde el cuerpo celular central en la médula espinal hasta la unión neuromuscular en las puntas de las fibras nerviosas periféricas. Aproximadamente 300.000 de estas pequeñas vesículas se acumulan en las terminales nerviosas de una única placa terminal del músculo esquelético.
2. La acetilcolina se sintetiza en el citosol de la terminal de la fibra nerviosa, pero se transporta inmediatamente a través de las membranas de las vesículas hasta su interior, donde se almacena en forma altamente concentrada: unas 10.000 moléculas de acetilcolina en cada vesícula.
3. Cuando un potencial de acción llega a la terminal nerviosa, abre muchos *canales de calcio* en la membrana de la terminal nerviosa porque esta terminal tiene una gran cantidad de canales de calcio activados por voltaje. Como resultado, la concentración de iones de calcio dentro de la membrana terminal aumenta aproximadamente 100 veces, lo que a su vez aumenta la velocidad de fusión de las vesículas de acetilcolina con la membrana terminal aproximadamente 10,000 veces. Esta fusión hace que muchas de las vesículas se rompan, lo que permite*exocitosis* de acetilcolina en el espacio sináptico. Aproximadamente 125 vesículas generalmente se rompen con cada potencial de acción. Luego, después de unos milisegundos, la acetilcolina se divide por la acetilcolinesterasa en ion acetato y colina, y la colina se reabsorbe activamente en la terminal neural para ser reutilizada para formar nueva acetilcolina. Esta secuencia de eventos ocurre dentro de un período de 5 a 10 milisegundos.
4. El número de vesículas disponibles en la terminación nerviosa es suficiente para permitir la transmisión de sólo unos pocos miles de impulsos nerviosos a músculos. Por lo tanto, para la función continua de la unión neuromuscular, es necesario volver a formar nuevas vesículas rápidamente. Pocos segundos después de que termina cada potencial de acción, aparecen hoyos recubiertos en la membrana del nervio terminal, causados por proteínas contráctiles en la terminación nerviosa, especialmente la proteína. *clatrina*, que se adhiere a la membrana en las áreas de las vesículas originales. En unos 20 segundos, las proteínas se contraen y hacen que las picaduras se rompan hacia el interior de la membrana, formando así nuevas vesículas. En unos pocos segundos, la acetilcolina se transporta al interior de estas vesículas y luego están listas para un nuevo ciclo de liberación de acetilcolina.

Fármacos que mejoran o bloquean la transmisión en la unión neuromuscular

Fármacos que estimulan la fibra muscular mediante acetilcolina-Como acción. Varios compuestos, incluidos *metacolina, carbacol*, y *nicotina*, tienen casi el mismo efecto sobre la fibra muscular que la acetilcolina. Las principales diferencias entre estos fármacos y la acetilcolina son que los fármacos no son destruidos por la colinesterasa o se destruyen tan lentamente que su acción a menudo persiste durante muchos minutos a varias horas. Los fármacos actúan provocando áreas localizadas de despolarización de la membrana de la fibra muscular en la placa motora terminal donde se encuentran los receptores de acetilcolina. Luego, cada vez que la fibra muscular se recupera de una contracción previa, estas áreas despolarizadas, en virtud de la fuga de iones, inician un nuevo potencial de acción, provocando así un estado de espasmo muscular.

Fármacos que estimulan la unión neuromuscular inactivando la acetilcolinesterasa. Tres particularmente drogas conocidas*neostigmina, fisostigmina*, y *fluorofosfato de diisopropilo*- inactivar la acetilcolinesterasa en las sinapsis para que ya no hidrolice la acetilcolina. Por lo tanto, con cada impulso nervioso sucesivo, la acetilcolina adicional se acumula y estimula la fibra muscular repetidamente. Esta actividad provoca*espasmo muscular* cuando incluso unos pocos impulsos nerviosos llegan al músculo. Desafortunadamente, también puede causar la muerte como resultado de un espasmo laríngeo, que asfixia a la persona.

La neostigmina y la fisostigmina se combinan con la acetilcolinesterasa para inactivar la acetilcolinesterasa durante varias horas, después de lo cual estos fármacos se desplazan de la acetilcolinesterasa para que la esterasa vuelva a activarse. Por el contrario, el fluorofosfato de diisopropilo, que es un potente gas nervioso, inactiva la acetilcolinesterasa durante semanas, lo que hace que este veneno sea particularmente letal.

Fármacos que bloquean la transmisión a nivel neuromuscular Unión. Un grupo de drogas conocido como *medicamentos curariformes* puede prevenir el paso de impulsos desde la terminación nerviosa al músculo. Por ejemplo. La d-tubocurarina bloquea la acción de la acetilcolina sobre los receptores de acetilcolina de las fibras musculares, evitando así un aumento suficiente de la permeabilidad de los canales de la membrana muscular para iniciar un potencial de acción.

La miastenia grave causa debilidad muscular

Miastenia gravis, que ocurre en aproximadamente 1 de cada 20.000 personas, causa debilidad muscular debido a la incapacidad de las uniones neuromusculares para transmitir suficientes señales de las fibras nerviosas a las fibras musculares. Se han demostrado anticuerpos que atacan los receptores de acetilcolina en la sangre de la mayoría de los pacientes con miastenia gravis. Por lo tanto, se cree que la miastenia grave es una enfermedad autoinmune en la que los pacientes han desarrollado anticuerpos que bloquean o destruyen sus propios receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular postsináptica.

Independientemente de la causa, los potenciales de la placa terminal que se producen en las fibras musculares son en su mayoría demasiado débiles para iniciar la apertura de los canales de sodio dependientes de voltaje y no se produce la despolarización de las fibras musculares. Si la enfermedad es lo suficientemente intensa, el paciente puede morir de insuficiencia respiratoria como resultado de una debilidad severa de los músculos respiratorios. Por lo general, la enfermedad se puede mejorar durante varias horas administrando*neostigmina* o algún otro fármaco anticolinesterasa, que permite que se acumulen cantidades de acetilcolina mayores de lo normal en el espacio sináptico. En cuestión de minutos, algunos de los afectados pueden comenzar a funcionar casi normalmente hasta que se requiera una nueva dosis de neostigmina unas horas más tarde.

POTENCIAL DE ACCIÓN MUSCULAR

Casi todo lo discutido en Capítulo 5 con respecto al inicio y conducción de los potenciales de acción en las fibras nerviosas se aplica igualmente a las fibras del músculo esquelético, excepto por diferencias cuantitativas. Algunos de los aspectos cuantitativos de los potenciales musculares son los siguientes:

1. El potencial de membrana en reposo es alrededor de -80 a -90 milivoltios en las fibras esqueléticas, alrededor de 10 a 20 milivoltios más negativo que en las neuronas.
2. La duración del potencial de acción es de 1 a 5 milisegundos en el músculo esquelético, aproximadamente cinco veces más que en los nervios mielinizados grandes.
3. La velocidad de conducción es de 3 a 5 m / s, aproximadamente 1/13 de la velocidad de conducción en las grandes fibras nerviosas mielinizadas que excitan el músculo esquelético.

Los potenciales de acción se extienden al interior de la fibra muscular a través de los túbulos transversales

La fibra del músculo esquelético es tan grande que los potenciales de acción que se extienden a lo largo de su membrana superficial casi no provocan un flujo de corriente profundo dentro de la fibra. Sin embargo, la contracción máxima del músculo requiere que la corriente penetre profundamente en la fibra muscular hasta las proximidades de las miofibrillas separadas. Esta penetración se logra mediante la transmisión de potenciales de acción a lo largo *túbulos transversales* (Túbulos T) que penetran todo el camino a través de la fibra muscular, de un lado de la fibra al otro, como se ilustra en **Figura 7-5**. Los potenciales de acción del túbulo T provocan la liberación de iones de calcio dentro de la fibra muscular en la vecindad inmediata de las miofibrillas, y estos iones de calcio luego provocan la contracción. El proceso general se llama*excitación-contracción* acoplamiento.

ACOPLAMIENTO EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN

Sistema de retículo sarcoplásmico-túbulo transversal

Figura 7-5 muestra miofibrillas rodeadas por el sistema de retículo T tubulesarcoplasmático. Los túbulos T son pequeños y se extienden transversalmente a las miofibrillas. Comienzan en la membrana celular y penetran desde un lado de la fibra muscular hasta el lado opuesto. No se muestra en la figura es que estos túbulos se ramifican entre sí y forman todo*aviones* de los túbulos T entrelazados entre todas las miofibrillas separadas. También, *donde los túbulos T se originan en la membrana celular, están abiertos al exterior de la fibra muscular.* Por lo tanto, se comunican con el líquido extracelular que rodea la fibra muscular y contienen líquido extracelular en sus luces. En otras palabras, *Los túbulos T son en realidad extensiones internas de la membrana celular.*. Por lo tanto, cuando un potencial de acción se extiende por la membrana de una fibra muscular, un cambio de potencial también se extiende a lo largo de los túbulos T hasta el interior profundo de la fibra muscular. Las corrientes eléctricas que rodean estos túbulos T provocan la contracción muscular.

Figura 7-5 también muestra un sarcoplásmico *retículo*, en amarillo. Este retículo sarcoplásmico se compone de dos partes principales: (1) grandes cámaras llamadas*cisternas terminales* que lindan con los túbulos T; y (2) túbulos longitudinales largos que rodean todas las superficies de las miofibrillas que se contraen.

Liberación de iones de calcio por el retículo sarcoplásmico

Una de las características especiales del retículo sarcoplásmico es que dentro de sus túbulos vesiculares hay un exceso de iones calcio en alta concentración, muchos de estos iones se liberan de cada vesícula cuando ocurre un potencial de acción en el túbulo T adyacente.

Figuras 7-6 y 7-7 muestran que el potencial de acción del túbulo T hace que la corriente fluya hacia las cisternas reticulares sarcoplásmicas donde colindan con el túbulo T. A medida que el potencial de acción alcanza el túbulo T, la dihidropiridina detecta el cambio de voltaje.*receptores* vinculado a *canales de liberación de calcio*, también llamado *canales del receptor de rianodina*, en las cisternas reticulares sarcoplásmicas adyacentes (ver **Figura 7-6**). La activación de los receptores de dihidropiridina desencadena la apertura de los canales de liberación de calcio en las cisternas, así como en sus túbulos longitudinales adheridos. Estos canales permanecen abiertos durante algunos milisegundos, liberando iones de calcio en el sarcoplasma que rodea las miofibrillas y provocando la contracción, como se describe enCapítulo 6.

La bomba de calcio elimina los iones de calcio del líquido miofibrilar después de que se produce la contracción. Una vez que los iones de calcio se han liberado de los túbulos sarcoplásmicos y se han difundido entre las miofibrillas, la contracción muscular continúa mientras la concentración de iones de calcio se mantenga alta; sin embargo, una bomba de calcio continuamente activa ubicada en las paredes del retículo sarcoplásmico

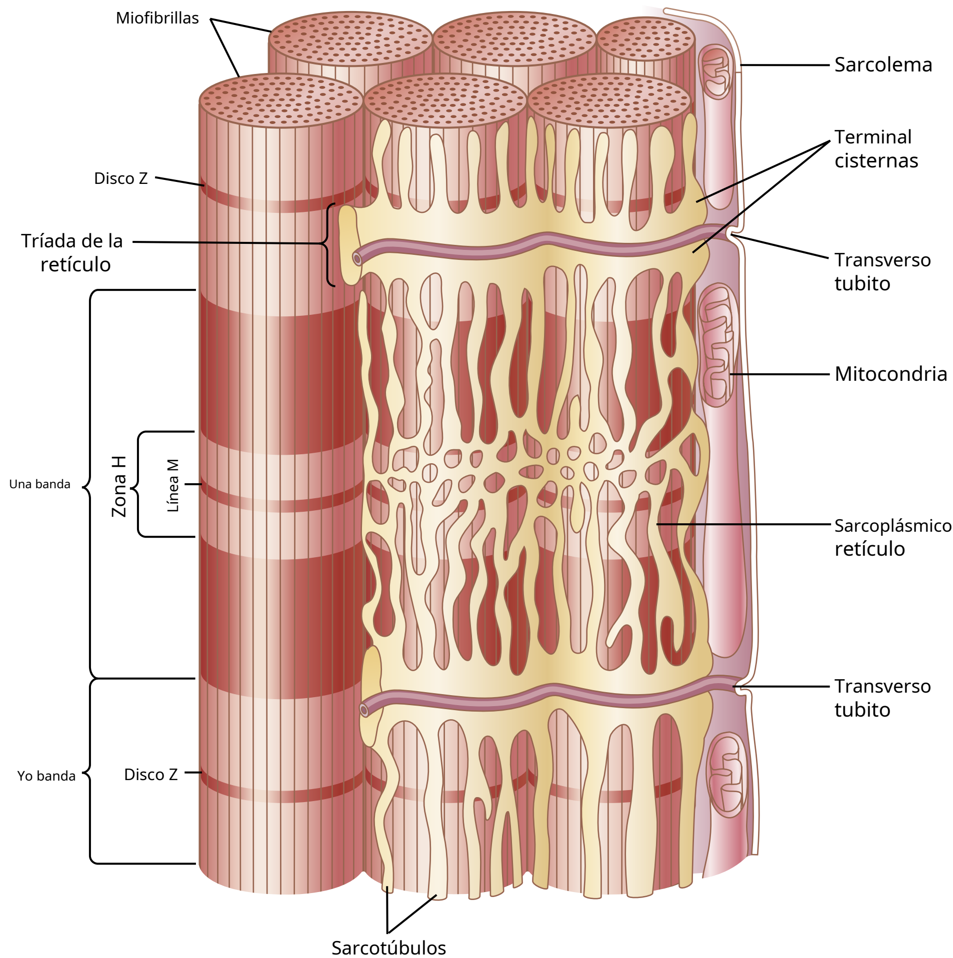


Figura 7-5. Sistema de retículo sarcoplásmico-túbulo transversal (T). Tenga en cuenta que los túbulos T se comunican con el exterior de la membrana celular y, en la profundidad de la fibra muscular, cada túbulo T se encuentra adyacente a los extremos de los túbulos longitudinales del retículo sarcoplásmico que rodean todos los lados de las miofibrillas reales que se contraen. Esta ilustración se extrajo del músculo de la rana, que tiene un túbulo T por sarcómero, ubicado en el disco Z. Una disposición similar se encuentra en el músculo cardíaco de los mamíferos, pero el músculo esquelético de los mamíferos tiene dos túbulos T por sarcómero, ubicados en la Uniones de banda AI.

bombea iones de calcio lejos de las miofibrillas hacia los túbulos sarcoplásmicos (ver **Figura 7-6**). Esta bomba, llamada SERCA (***s***arcoplásmico ***r***eticulum ***C***a^{2+}-***A***TPase), puede concentrar los iones de calcio unas 10.000 veces dentro de los túbulos. Además, dentro del retículo hay un*proteína de unión al calcio* llamado *calsequestrina,* que puede unir hasta 40 iones de calcio por cada molécula de calsequestrina.

Pulso excitador de iones de calcio. La concentración normal en estado de reposo ($<10^{-7}$ molar) de iones de calcio en el citosol que baña las miofibrillas es demasiado pequeño para provocar la contracción. Por tanto, el complejo troponina-tropomiosina mantiene inhibidos los filamentos de actina y mantiene un estado relajado del músculo.

Por el contrario, la excitación completa del túbulo T y del sistema del retículo sarcoplásmico provoca una liberación suficiente de iones de calcio para aumentar la concentración en el líquido miofibrilar hasta 2×10^{-4} concentración molar, un aumento de 500 veces, que es aproximadamente 10 veces el nivel requerido para causar la máxima contracción muscular. Inmediatamente después, la bomba de calcio agota el calcio iones de nuevo. La duración total de este pulso de calcio en la fibra del músculo esquelético habitual dura aproximadamente 1/20 de segundo, aunque puede durar varias veces más en algunas fibras y varias veces menos en otras. En el músculo cardíaco, el pulso de calcio dura aproximadamente un tercio de segundo debido a la larga duración del potencial de acción cardíaco.

Durante este pulso de calcio, se produce la contracción muscular. Si la contracción va a continuar sin interrupción durante largos intervalos, se debe iniciar una serie de pulsos de calcio mediante una serie continua de potenciales de acción repetitivos, como se analiza enCapítulo 6.

Hipertermia maligna

En individuos susceptibles, *hipertermia maligna* y un *crisis hipermetabólica* puede desencadenarse por la exposición a ciertos tipos de anestésicos, incluidos halotano e isoflurano o succinilcolina. Se ha demostrado que al menos seis mutaciones genéticas, especialmente de los genes del receptor de rianodina o del receptor de dihidropiridina, aumentan enormemente la susceptibilidad a desarrollar hipertermia maligna durante la anestesia. Se sabe poco sobre los mecanismos específicos

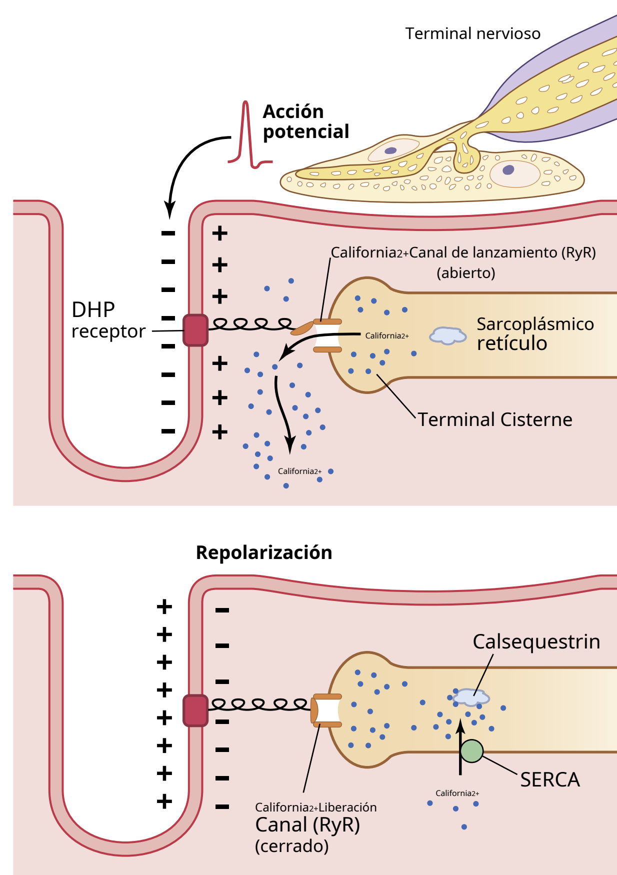


Figura 7-6. Acoplamiento excitación-contracción en músculo esquelético. los *panel superior* muestra un potencial de acción en el túbulo transversal que causa un cambio conformacional en los receptores de dihidropiridina (DHP) sensibles al voltaje, abriendo la rianodina (RyR) Ca^{2+} canales de liberación en las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico y permitiendo el Ca^{2+} para difundirse rápidamente en el sarcoplasma e iniciar la contracción muscular. Durante la repolarización (*panel inferior*), el cambio conformacional en el receptor DHP cierra el Ca^{2+} canales de liberación y Ca^{2+} es transportado desde el sarcoplasma al retículo sarcoplásmico por una bomba de calcio dependiente de trifosfato de adenosina, llamada SERCA (*s*arcoplásmico *r*eticulum *C*a2+-*A*TPase).

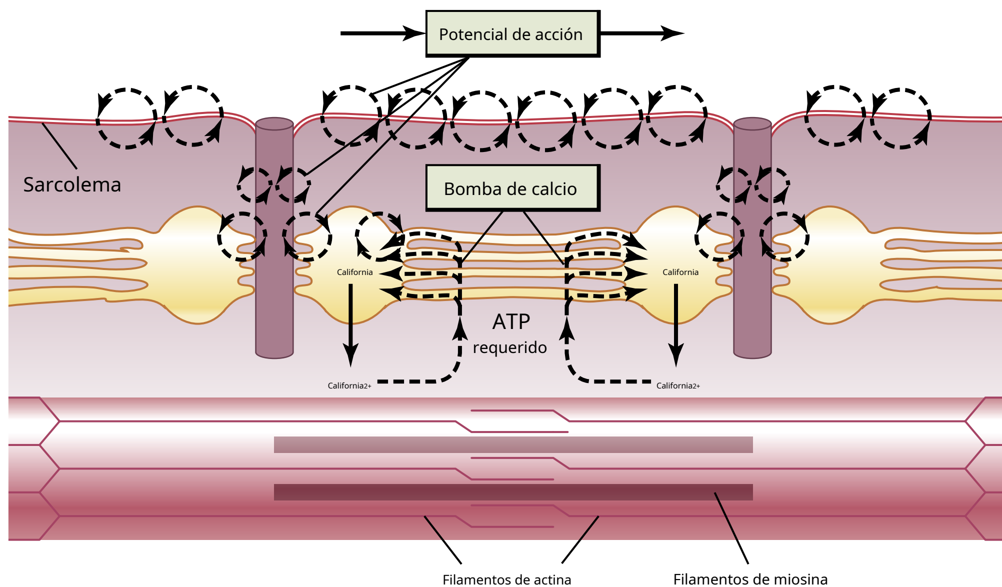


Figura 7-7. Acoplamiento de excitación-contracción en el músculo, que muestra (1) un potencial de acción que provoca la liberación de iones de calcio del retículo sarcoplásmico y luego (2) la reabsorción de los iones de calcio por una bomba de calcio. ATP, trifosfato de adenosina.

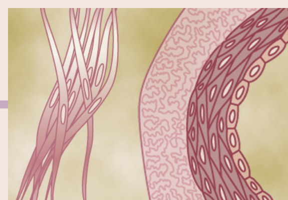
mediante el cual los anestésicos interactúan con estos receptores anormales para desencadenar hipertermia maligna. Se sabe, sin embargo, que estas mutaciones provocan el paso no regulado de calcio desde el retículo sarcoplásmico a los espacios intracelulares, lo que a su vez hace que las fibras musculares se contraigan excesivamente. Estas contracciones musculares sostenidas aumentan en gran medida la tasa metabólica, generan grandes cantidades de calor y provocan acidosis celular, así como el agotamiento de las reservas de energía.

Los síntomas de malignidad incluyen rigidez muscular, fiebre alta y frecuencia cardíaca rápida. Las complicaciones adicionales en casos graves pueden incluir una rápida degradación del músculo esquelético (*rabdomiólisis*) y un nivel alto de potasio en plasma debido a la liberación de grandes cantidades de potasio de las células musculares dañadas. El tratamiento de la hipertermia maligna generalmente implica un enfriamiento rápido y la administración de *dantroleno*, un fármaco que antagoniza los receptores de rianodina, que inhibe la liberación de iones de calcio para el retículo sarcoplásmico y, por lo tanto, atenúa la contracción muscular.

Bibliografía

Consulte también la bibliografía de Capítulos 5 y 6.

Bouzat C, Sine SM. Receptores nicotínicos de acetilcolina a nivel de canal único. Br J Pharmacol 175: 1789-1804, 2018.
Cheng H, Lederer WJ: Chispas de calcio. Physiol Rev 88: 1491, 2008.
Dalakas MC. Inmunoterapia en miastenia gravis en la era de los biológicos. Nat Rev Neurol 15: 113-124, 2019.
Gilhus NE. Miastenia gravis. N Engl J Med 37: 2570-2581, 2016.
Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, Sarkozy A, Ochala J, Sewry C, et al. Miopatías congénitas: trastornos del acoplamiento excitación-contracción y contracción muscular. Nat Rev Neurol 14: 151-167,
2018 Meissner G. La base estructural de la función del canal iónico del receptor de rianodina. J Gen Physiol 149: 1065-1089, 2017.
Periasamy M, Maurya SK, Sahoo SK, Singh S, Sahoo SK, Reis FCG, et al. Papel de la bomba SERCA en la termogénesis y el metabolismo muscular. Compr Physiol 7: 879-890, 2017.
Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al: Control sináptico de la excitabilidad motoneuronal. Physiol Rev 80: 767, 2000.
Rosenberg PB: entrada de calcio en el músculo esquelético. J Physiol 587: 3149, 2009.
Ruff RL, Lisak RP. Naturaleza y acción de los anticuerpos en la miastenia gravis. Neurol Clin 36: 275-291, 2018.
Ruff RL: Contribuciones de la placa terminal al factor de seguridad para la transmisión neuromuscular. Nervio muscular 44: 854, 2011.
Sine SM: receptor de acetilcolina en placa terminal: estructura, mecanismo, farmacología y enfermedad. Physiol Rev 92: 1189, 2012.
Tintignac LA, Brenner HR, Rüegg MA. Mecanismos que regulan el desarrollo y la función de la unión neuromuscular y las causas del desgaste muscular. Physiol Rev 95: 809-852, 2015
Vincent A: Desentrañar la patogenia de la miastenia gravis. Nat Rev Immunol 10: 797, 2002.



CAPÍTULO 8

Excitación y contracción de Músculo liso

CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO

El músculo liso está compuesto por pequeñas fibras que suelen tener de 1 a 5 micrómetros de diámetro y solo de 20 a 500 micrómetros de longitud. Por el contrario, las fibras del músculo esquelético son hasta 30 veces más grandes de diámetro y cientos de veces más largas. Muchos de los mismos principios de contracción se aplican al músculo liso que al músculo esquelético. Lo que es más importante, esencialmente las mismas fuerzas de atracción entre los filamentos de miosina y actina causan la contracción en el músculo liso que en el músculo esquelético, pero la disposición física interna de las fibras del músculo liso es diferente.

TIPOS DE MÚSCULO LISO

El músculo liso de cada órgano se distingue del de la mayoría de los demás órganos en varios aspectos: (1) dimensiones físicas; (2) organización en paquetes u hojas; (3) respuesta a diferentes tipos de estímulos; (4) características de la inervación; y (5) función. Sin embargo, en aras de la simplicidad, el músculo liso generalmente se puede dividir en dos tipos principales, que se muestran en **Figura 8-1**, *músculo liso de unidades múltiples* y *unitario* (o *Unidad singular*) *músculo liso.*

Músculo liso de unidades múltiples. El músculo liso de unidades múltiples se compone de fibras musculares lisas, separadas y discretas. Cada fibra funciona independientemente de las demás y, a menudo, está inervada por una única terminación nerviosa, como ocurre con las fibras del músculo esquelético. Además, las superficies externas de estas fibras, como las de las fibras del músculo esquelético, están cubiertas por una fina capa de sustancia similar a la membrana basal, una mezcla de colágeno fino y glucoproteína que ayuda a aislar las fibras separadas entre sí.

Las características importantes de las fibras musculares lisas de unidades múltiples son que cada fibra puede contraerse independientemente de las demás, y su control lo ejercen principalmente las señales nerviosas. Por el contrario, una parte importante del control del músculo liso unitario se ejerce por estímulos no nerviosos. Algunos ejemplos de músculo liso de unidades múltiples son el músculo ciliar del ojo, el músculo del iris del ojo y los músculos piloerectores que provocan la erección de los pelos cuando son estimulados por el sistema nervioso simpático.

Músculo liso unitario. El músculo liso unitario también se llama *músculo liso sincitial* o *músculo liso visceral*. El término *unitario* no significa fibras musculares individuales. En cambio, significa una acumulación de cientos o miles de fibras musculares lisas que se contraen juntas como una sola unidad. Las fibras generalmente están dispuestas en láminas o haces, y sus membranas celulares están adheridas entre sí en múltiples puntos, de modo que la fuerza generada en una fibra muscular puede transmitirse a la siguiente. Además, las membranas celulares están unidas por muchos *uniones gap* a través del cual los iones pueden fluir libremente de una célula muscular a la siguiente, de modo que los potenciales de acción, o el flujo de iones sin potenciales de acción, pueden viajar de una fibra a la siguiente y hacer que las fibras musculares se contraigan juntas. Este tipo de músculo liso también se conoce como *músculo liso sincitial* debido a sus interconexiones sincitiales entre fibras. También es llamado *músculo liso visceral* porque se encuentra en las paredes de la mayoría de las vísceras del cuerpo, incluido el tracto gastrointestinal, los conductos biliares, los uréteres, el útero y muchos vasos sanguíneos.

MECANISMO CONTRACTIL EN MUSCULO LISO

Base química para la contracción del músculo liso

El músculo liso contiene ambos *actina* y *filamentos de miosina,* que tiene características químicas similares a las de los filamentos de actina y miosina en el músculo esquelético. No contiene el complejo de troponina que se requiere para el control de la contracción del músculo esquelético y, por lo tanto, el mecanismo para controlar la contracción es diferente. Este tema se analiza con más detalle más adelante en este capítulo.

Los estudios químicos han demostrado que los filamentos de actina y miosina derivados del músculo liso interactúan entre sí de la misma manera que lo hacen en el músculo esquelético. Además, el proceso contráctil es activado por iones de calcio y el trifosfato de adenosina (ATP) se degrada a difosfato de adenosina (ADP) para proporcionar la energía para la contracción.

Sin embargo, existen grandes diferencias entre la organización física del músculo liso y la de

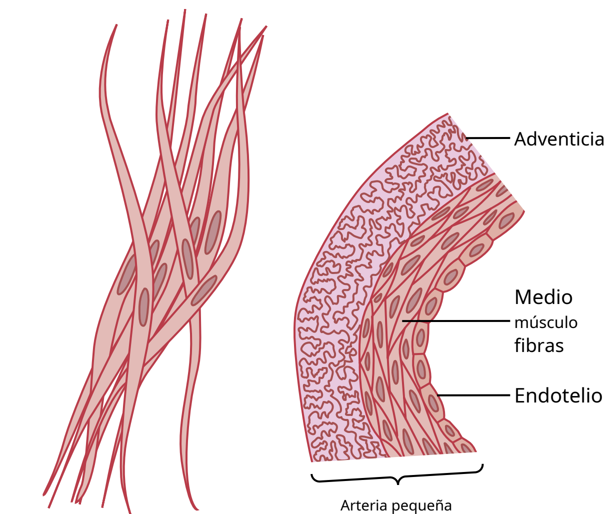


Figura 8-1 Unidad múltiple (**A**) y unitario (**B**) músculo liso.

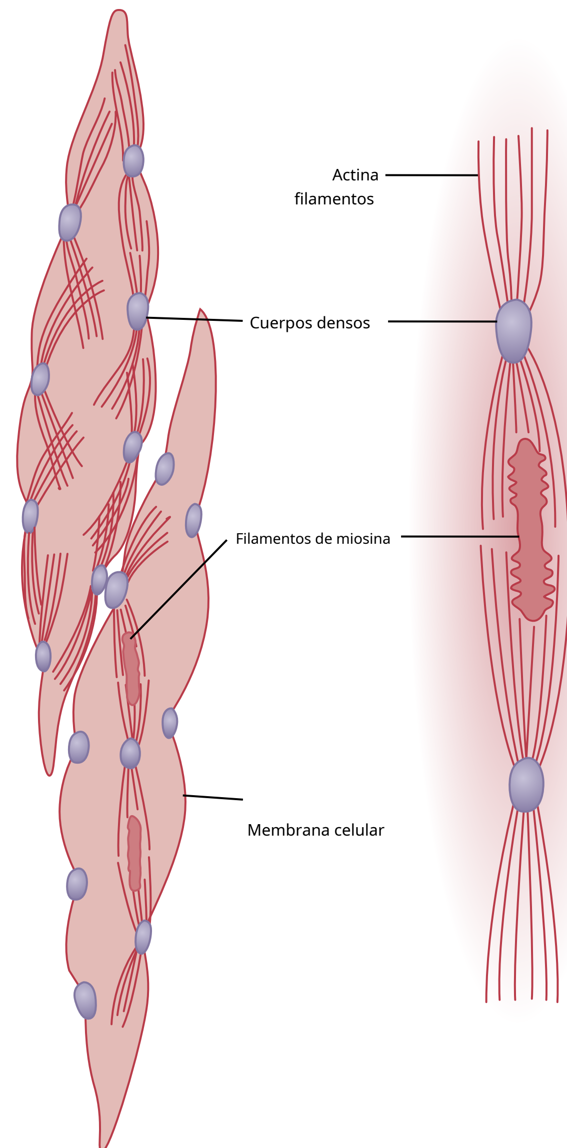


Figura 8-2 Estructura física del músculo liso. La fibra en el*arriba a la izquierda* muestra filamentos de actina que irradian desde cuerpos densos. La fibra en el *abajo a la izquierda* y en *Derecha* demuestran la relación de los filamentos de miosina con los filamentos de actina.

músculo esquelético, así como diferencias en el acoplamiento excitación-contracción, control del proceso contráctil por iones de calcio, duración de la contracción y la cantidad de energía requerida para la contracción.

Base física para la contracción del músculo liso

El músculo liso no tiene la misma disposición estriada de filamentos de actina y miosina que se encuentra en el músculo esquelético. En cambio, las técnicas de micrografía electrónica sugieren la organización física que se muestra en**Figura 8-2**, que ilustra un gran número de filamentos de actina unidos a *cuerpos densos.* Algunos de estos cuerpos están adheridos a la membrana celular y otros están dispersos dentro de la célula. Algunos de los cuerpos densos de membrana de las células adyacentes están unidos por puentes de proteínas intercelulares. Es principalmente a través de estos enlaces que la fuerza de contracción se transmite de una célula a la siguiente.

Intercalados entre los filamentos de actina en la fibra muscular se encuentran los filamentos de miosina. Estos filamentos tienen un diámetro más del doble que el de los filamentos de actina. En las micrografías electrónicas se suelen encontrar de 5 a 10 veces más filamentos de actina que de miosina.

A la derecha en **Figura 8-2** es una estructura postulada de una unidad contráctil individual en una célula de músculo liso, que muestra un gran número de filamentos de actina que irradian desde dos cuerpos densos; los extremos de estos filamentos se superponen a un filamento de miosina ubicado a medio camino entre los cuerpos densos. Esta unidad contráctil es similar a la unidad contráctil del músculo esquelético, pero sin la regularidad de la estructura del músculo esquelético. De hecho, los cuerpos densos del músculo liso cumplen la misma función que los discos Z en el músculo esquelético.

Otra diferencia es que la mayoría de los filamentos de miosina tienen puentes cruzados "polares laterales" dispuestos de modo que los puentes de un lado se articulan en una dirección y los del otro lado se articulan en la dirección opuesta. Esta configuración permite que la miosina tire de un filamento de actina en una dirección en un lado mientras que simultáneamente tira de otro filamento de actina en la dirección opuesta en el otro lado. El valor de esta organización es que permite que las células del músculo liso se contraigan hasta en un 80% de su longitud en lugar de limitarse a menos del 30%, como ocurre en el músculo esquelético.

Comparación de la contracción del músculo liso y la contracción del músculo esquelético

Aunque la mayoría de los músculos esqueléticos se contraen y se relajan rápidamente, la mayor parte de las contracciones del músculo liso son contracciones tónicas prolongadas, que a veces duran horas o incluso días. Por lo tanto, es de esperar que difieran las características físicas y químicas de la contracción del músculo liso frente al músculo esquelético. Algunas de las diferencias se indican en las siguientes secciones.

Ciclos lentos de los puentes cruzados de miosina. La rapidez del ciclo de los puentes cruzados de miosina en el músculo liso, es decir, su unión a la actina, luego la liberación de la actina y la reconexión para el siguiente ciclo, es mucho más lenta que en el músculo esquelético. La frecuencia es tan pequeña como 1/10 a 1/300 que en el músculo esquelético. Sin embargo, el*fracción de tiempo* que los puentes cruzados permanezcan unidos a los filamentos de actina, que es un factor importante que determina la fuerza de contracción, se cree que aumenta considerablemente en el músculo liso. Una posible razón del ciclo lento es que las cabezas de los puentes cruzados tienen mucha menos actividad de ATPasa que en el músculo esquelético; por lo tanto, la degradación del ATP que energiza los movimientos de las cabezas de los puentes cruzados se reduce en gran medida, con la correspondiente desaceleración de la velocidad de los ciclos.

Requisito de baja energía para mantener la contracción del músculo liso. Solo se requiere de 1/10 a 1/300 de la energía necesaria para mantener la misma tensión de contracción en el músculo liso que en el músculo esquelético. También se cree que esto es el resultado del ciclo lento de unión y desprendimiento de los puentes cruzados, y porque solo se requiere una molécula de ATP para cada ciclo, independientemente de su duración.

Esta baja utilización de energía por el músculo liso es importante para la economía energética general del cuerpo porque órganos como los intestinos, la vejiga urinaria, la vesícula biliar y otras vísceras a menudo mantienen la contracción tónica del músculo casi indefinidamente.

Lentitud del inicio de la contracción y relajación del tejido muscular liso total. Un tejido de músculo liso típico comienza a contraerse de 50 a 100 milisegundos después de que se excita, alcanza la contracción completa aproximadamente 0,5 segundos más tarde y luego disminuye la fuerza contráctil en otros 1 a 2 segundos, dando un tiempo total de contracción de 1 a 3 segundos. Esto es aproximadamente 30 veces más largo que una sola contracción de una fibra de músculo esquelético promedio. Sin embargo, debido a que existen tantos tipos de músculo liso, la contracción de algunos tipos puede ser tan corta como 0,2 segundos o tan larga como 30 segundos.

El inicio lento de la contracción del músculo liso, así como su contracción prolongada, se debe a la lentitud de la unión y desprendimiento de los puentes cruzados con los filamentos de actina. Además, el inicio de la contracción en respuesta a los iones de calcio es mucho más lento que en el músculo esquelético, como se discutirá más adelante.

La fuerza máxima de contracción suele ser mayor en el músculo liso que en el músculo esquelético. A pesar de los relativamente pocos filamentos de miosina en el músculo liso, y a pesar del lento ciclo de los puentes cruzados, la fuerza máxima de contracción del músculo liso es a menudo mayor que la del músculo esquelético, hasta 4 a 6 kg / cm.^{2} área de sección transversal para el músculo liso en comparación con 3 a 4 kilogramos para el músculo esquelético. Esta gran fuerza de contracción del músculo liso resulta de la pro- período prolongado de unión de los puentes cruzados de miosina a los filamentos de actina.

El mecanismo de cierre facilita la retención prolongada de las contracciones del músculo liso. Una vez que el músculo liso ha desarrollado la contracción completa, la cantidad de excitación continua generalmente puede reducirse a mucho menos que el nivel inicial, aunque el músculo mantenga toda su fuerza de contracción. Además, la energía consumida para mantener la contracción es a menudo minúscula, a veces tan solo 1/300 de la energía requerida para una contracción sostenida del músculo esquelético comparable. Este mecanismo se llama*mecanismo de cierre*.

La importancia del mecanismo de cierre es que puede mantener una contracción tónica prolongada en el músculo liso durante horas, con poco uso de energía. Se requiere poca señal excitadora continua de fibras nerviosas o fuentes hormonales.

Estrés-relajación del músculo liso. Otra característica importante del músculo liso, especialmente el tipo unitario visceral de músculo liso de muchos órganos huecos, es su capacidad para volver casi a su estado original. *fuerza* de contracción segundos o minutos después de que se haya alargado o acortado. Por ejemplo, un aumento repentino del volumen de líquido en la vejiga urinaria, lo que estira el músculo liso de la pared de la vejiga, provoca un gran aumento inmediato de la presión en la vejiga. Sin embargo, durante los siguientes 15 a 60 segundos, a pesar del continuo estiramiento de la pared de la vejiga, la presión vuelve casi exactamente al nivel original. Luego, cuando el volumen aumenta otro paso, vuelve a ocurrir el mismo efecto.

Por el contrario, cuando el volumen se reduce repentinamente, la presión cae drásticamente al principio, pero luego aumenta en unos pocos segundos o minutos hasta el nivel original o cerca de él. Estos fenómenos se denominan*relajación del estrés* y *Revertir la relajación del estrés.* Su importancia es que, excepto por períodos cortos, permiten que un órgano hueco mantenga aproximadamente la misma cantidad de presión dentro de su luz a pesar de los grandes cambios de volumen sostenidos.

REGULACIÓN DE LA CONTRACCIÓN POR IONES DE CALCIO

Como ocurre con el músculo esquelético, el estímulo que inicia la mayor parte de las contracciones del músculo liso es un aumento de los iones de calcio intracelulares. Este aumento puede ser causado en diferentes tipos de músculo liso por estimulación nerviosa de la fibra del músculo liso, estimulación hormonal, estiramiento de la fibra o incluso cambios en el entorno químico de la fibra.

El músculo liso no contiene troponina, la proteína reguladora que es activada por iones de calcio para causar la contracción del músculo esquelético. En cambio, la contracción del músculo liso se activa mediante un mecanismo completamente diferente, como se describe en la siguiente sección.

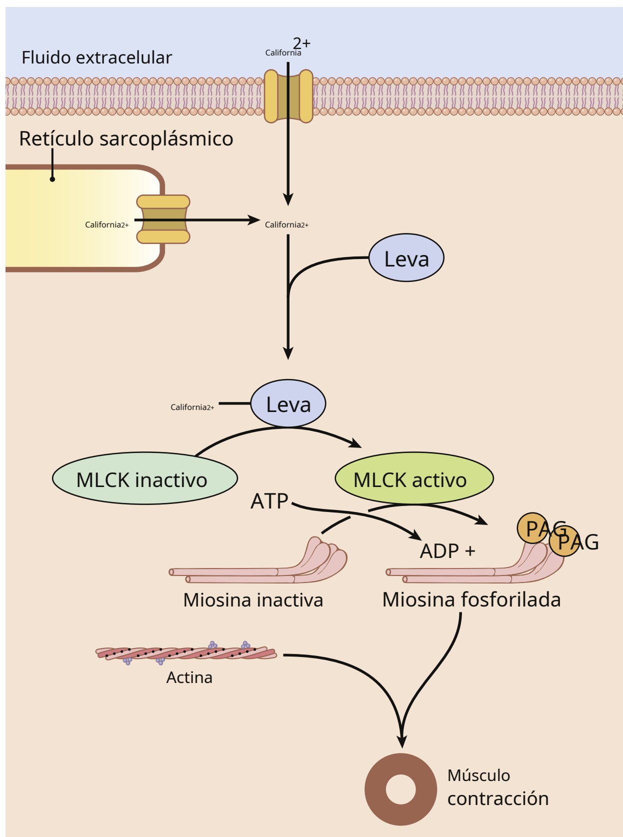


Figura 8-3 Ion de calcio intracelular (Ca^{2+}) la concentración aumenta cuando Ca^{2+} ingresa a la célula a través de los canales de calcio en la membrana celular o se libera del retículo sarcoplásmico. La CA^{2+} se une a la calmodulina (CaM) para formar un Ca^{2+}-Complejo CaM, que luego activa la quinasa de cadena ligera de miosina (MLCK). La MLCK activa fosforila la cadena ligera de miosina, lo que provoca la unión de la cabeza de miosina con el filamento de actina y la contracción del músculo liso. ADP Difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; P, fosfato.

Los iones de calcio se combinan con la calcodulina para provocar la activación de la miosina quinasa y la fosforilación de la cabeza de la miosina. En lugar de la troponina, las células del músculo liso contienen una gran cantidad de otra proteína reguladora llamada *calmodulina* (**Figura 8-3**). Aunque esta proteína es similar a la troponina, es diferente en la forma en que inicia la contracción. La calcodulina inicia la contracción activando los puentes cruzados de miosina. Esta activación y posterior contracción ocurren en la siguiente secuencia:

1. La concentración de calcio en el líquido citosólico del músculo liso aumenta como resultado de la entrada de calcio del líquido extracelular a través de los canales de calcio y / o la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico.
2. Los iones de calcio se unen de forma reversible a la calmodulina.
3. El complejo de calmodulina-calcio se une y activa *cinasa de cadena ligera de miosina*, una enzima fosforilante.
4. Una de las cadenas ligeras de cada cabeza de miosina, llamada *cadena reguladora*, se fosforila en respuesta a esta miosina quinasa. Cuando esta cadena no está fosforilada, el apego-desprendimiento

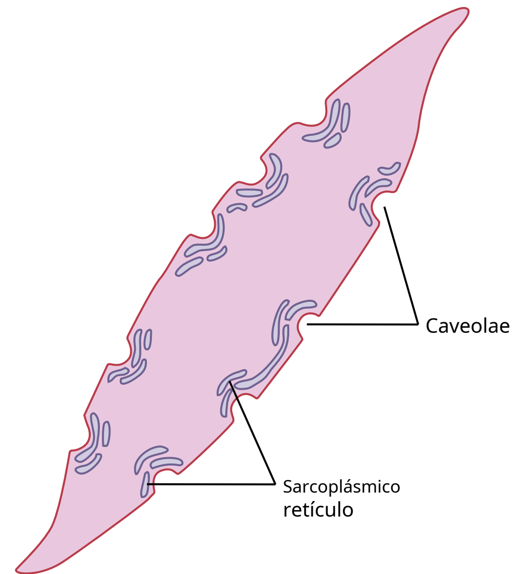


Figura 8-4. Túbulos sarcoplásmicos en una gran fibra de músculo liso que muestra su relación con invaginaciones en la membrana celular llamada *caveolas.*

no se produce el ciclo de la cabeza de miosina con el filamento de actina. Sin embargo, cuando la cadena reguladora está fosforilada, la cabeza tiene la capacidad de unirse repetidamente al filamento de actina y continuar con todo el proceso cíclico de tirones intermitentes, lo mismo que ocurre con el músculo esquelético, lo que provoca la contracción muscular.

Fuente de iones de calcio que provocan la contracción

Aunque el proceso contráctil en el músculo liso, como en el músculo esquelético, es activado por iones de calcio, la fuente de los iones de calcio es diferente. Una diferencia importante es que el retículo sarcoplásmico, que proporciona prácticamente todos los iones de calcio para la contracción del músculo esquelético, está solo ligeramente desarrollado en la mayoría de los músculos lisos. En cambio, la mayoría de los iones de calcio que causan la contracción ingresan a la célula muscular desde el líquido extracelular en el momento del potencial de acción u otro estímulo. Es decir, la concentración de iones calcio en el líquido extracelular es superior a 10^{-3} molar, en comparación con menos de 10^{-7} molar dentro de la célula del músculo liso; esto provoca una rápida difusión de los iones de calcio en la célula desde el líquido extracelular cuando se abren los canales de calcio. El tiempo requerido para que se produzca esta difusión es en promedio de 200 a 300 milisegundos y se denomina *periodo latente* antes de que comience la contracción. Este período de latencia es aproximadamente 50 veces mayor para el músculo liso que para la contracción del músculo esquelético.

Papel del retículo sarcoplásmico del músculo liso.

Figura 8-4. muestra algunos túbulos sarcoplásmicos ligeramente desarrollados que se encuentran cerca de la membrana celular en algunas células de músculo liso más grandes. Pequeñas invaginaciones de la membrana celular, llamadas*caveolas,* colindan con las superficies de estos túbulos. Las caveolas sugieren un análogo rudimentario de la trans-

verso sistema de túbulos del músculo esquelético. Cuando se transmite un potencial de acción a las caveolas, se cree que esto excita la liberación de iones calcio de los túbulos sarcoplásmicos contiguos de la misma manera que los potenciales de acción en los túbulos transversales del músculo esquelético provocan la liberación de iones calcio de los túbulos sarcoplásmicos longitudinales del músculo esquelético. En general, cuanto más extenso es el retículo sarcoplásmico en la fibra del músculo liso, más rápidamente se contrae.

La contracción del músculo liso depende de la concentración de iones de calcio extracelular. Mientras que cambiar la concentración de iones calcio en el líquido extracelular de lo normal tiene poco efecto sobre la fuerza de contracción del músculo esquelético, esto no es cierto para la mayoría de los músculos lisos. Cuando la concentración de iones calcio en el líquido extracelular disminuye hasta aproximadamente 1/3 a 1/10 de lo normal, la contracción del músculo liso por lo general cesa. Por lo tanto, la fuerza de contracción del músculo liso suele depender en gran medida de la concentración de iones calcio en el líquido extracelular.

Se requiere una bomba de calcio para causar la relajación del músculo liso. Para provocar la relajación del músculo liso después de que se ha contraído, los iones de calcio deben eliminarse de los fluidos intracelulares. Esta remoción se logra mediante un*bomba de calcio* que bombea iones de calcio fuera de la fibra del músculo liso hacia el líquido extracelular, o hacia un retículo sarcoplásmico, si está presente (**Figura 8-5**). Esta bomba requiere ATP y es de acción lenta en comparación con la bomba del retículo sarcoplásmico de acción rápida en el músculo esquelético. Por lo tanto, una sola contracción del músculo liso suele durar segundos en lugar de centésimas o décimas de segundo, como ocurre con el músculo esquelético.

La miosina fosfatasa es importante en el cese de la contracción. La relajación del músculo liso ocurre cuando los canales de calcio se cierran y la bomba de calcio transporta iones de calcio fuera del líquido citosólico de la célula. Cuando la concentración de iones de calcio cae por debajo de un nivel crítico, los procesos antes mencionados se invierten automáticamente, excepto por la fosforilación de la cabeza de miosina. La reversión de esta situación requiere otra enzima, *miosina fosfatasa* (ver **Figura 8-5**), ubicado en el citosol de la célula del músculo liso, que separa el fosfato de la cadena ligera reguladora. Entonces el ciclo se detiene y cesa la contracción. El tiempo necesario para la relajación de la contracción muscular, por tanto, está determinado en gran medida por la cantidad de miosina fosfatasa activa en la célula.

Posible mecanismo de regulación del fenómeno de enclavamiento. Debido a la importancia del fenómeno de enganche en el músculo liso, y debido a que este fenómeno permite el mantenimiento a largo plazo del tono en muchos órganos del músculo liso sin mucho gasto de energía, se han hecho muchos intentos para explicarlo. Entre los muchos mecanismos que se han postulado, uno de los más simples es el siguiente.

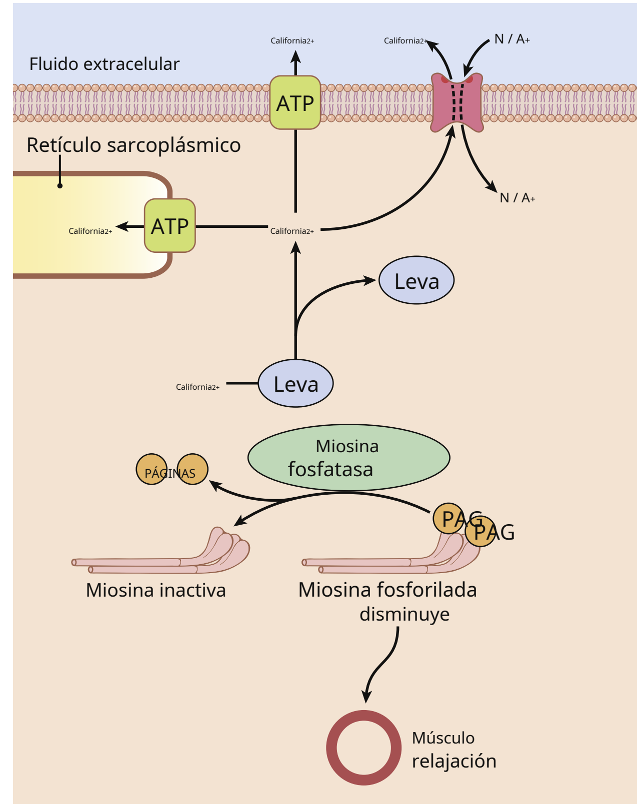


Figura 8-5 La relajación del músculo liso ocurre cuando el ion calcio (Ca^{2+}) la concentración disminuye por debajo de un nivel crítico a medida que el Ca^{2+} se bombea fuera de la célula o en el retículo sarcoplásmico. California^{2+} luego se libera de la calmodulina (CaM), y la miosina fosfatasa elimina el fosfato de la cadena ligera de miosina, lo que provoca el desprendimiento de la cabeza de miosina del filamento de actina y la relajación del músculo liso. ADP Difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; N / A^{+}, sodio; P, fosfato.

Cuando las enzimas miosina quinasa y miosina fosfatasa están fuertemente activadas, la frecuencia cíclica de las cabezas de miosina y la velocidad de contracción son grandes. Luego, a medida que disminuye la activación de las enzimas, la frecuencia de los ciclos disminuye pero, al mismo tiempo, la desactivación de estas enzimas permite que las cabezas de miosina permanezcan unidas al filamento de actina durante una proporción cada vez más larga del período de ciclo. Por lo tanto, el número de cabezas adheridas al filamento de actina en un momento dado sigue siendo grande. Debido a que el número de cabezas adheridas a la actina determina la fuerza estática de contracción, la tensión se mantiene o se bloquea, pero el músculo usa poca energía porque el ATP no se degrada a ADP, excepto en las raras ocasiones en que se desprende una cabeza.

CONTROL NERVIOSO Y HORMONAL DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR SUAVE

Aunque las fibras del músculo esquelético son estimuladas exclusivamente por el sistema nervioso, el músculo liso puede ser estimulado para contraerse mediante señales nerviosas, estimulación hormonal, estiramiento del músculo y varias otras formas. La principal razón de la diferencia es que el músculo liso

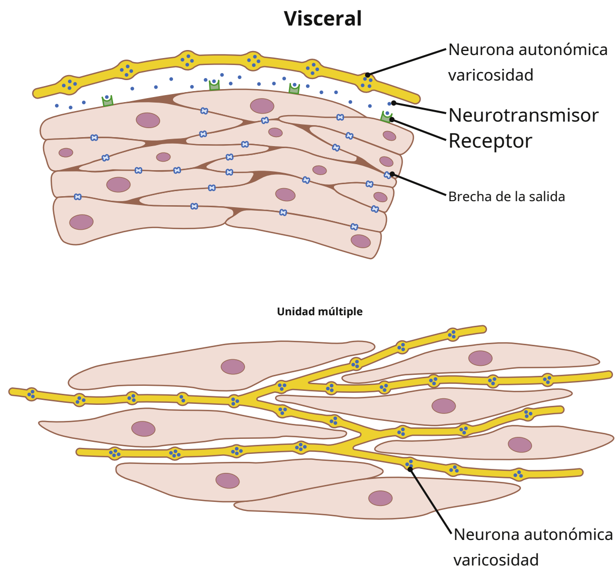


Figura 8-6 Inervación del músculo liso por fibrilación nerviosa autónoma. ers que se ramifican de manera difusa y secretan neurotransmisores de múltiples varices. Las células unitarias (viscerales) del músculo liso están conectadas por uniones gap de modo que la despolarización se pueda propagar rápidamente de una célula a otra, permitiendo que las células musculares se contraigan como una sola unidad. En el músculo liso de unidades múltiples, cada célula es estimulada de forma independiente por un neurotransmisor liberado de varicosidades nerviosas autónomas estrechamente asociadas.

La membrana contiene muchos tipos de proteínas receptoras que pueden iniciar el proceso contráctil. Aún otras proteínas receptoras inhiben la contracción del músculo liso, que es otra diferencia con el músculo esquelético. Por lo tanto, en esta sección, discutimos el control nervioso de la contracción del músculo liso, seguido del control hormonal y otros medios de control.

UNIONES NEUROMUSCULARES DEL MÚSCULO LISO

Anatomía fisiológica de las uniones neuromusculares del músculo liso. Las uniones neuromusculares del tipo altamente estructurado que se encuentran en las fibras del músculo esquelético no ocurren en el músculo liso. En cambio, el *fibras nerviosas autonómicas* que inervan el músculo liso generalmente se ramifican de manera difusa en la parte superior de una hoja de fibras musculares, como se muestra en **Figura 8-6**. En la mayoría de los casos, estas fibras no hacen contacto directo con las membranas celulares de la fibra del músculo liso, sino que forman *uniones difusas* que segregan su sustancia transmisora en el revestimiento de la matriz del músculo liso, a menudo a unos pocos nanómetros o unos pocos micrómetros de distancia de las células musculares. La sustancia transmisora luego se difunde a las células. Además, donde hay muchas capas de células musculares, las fibras nerviosas a menudo inervan solo la capa externa. La excitación muscular viaja desde esta capa externa a las capas internas por conducción del potencial de acción en la masa muscular o por difusión adicional de la sustancia transmisora.

Los axones que inervan las fibras musculares lisas no tienen los típicos pies terminales ramificados del tipo que se encuentra en la placa terminal motora de las fibras musculares esqueléticas. En lugar de, la mayoría de los axones terminales finos tienen múltiples *varices* distribuidos a lo largo de sus ejes. En estos puntos, el *Células de Schwann* que envuelven los axones se interrumpen para que la sustancia transmisora pueda secretarse a través de las paredes de las varices. En las varices hay vesículas similares a las de la placa terminal del músculo esquelético que contienen sustancia transmisora. Sin embargo, a diferencia de las vesículas de las uniones del músculo esquelético, que siempre contienen acetilcolina, las vesículas de las terminaciones de las fibras nerviosas autónomas contienen acetilcolina en algunas fibras y norepinefrina en otras y ocasionalmente también otras sustancias.

En algunos casos, particularmente en el tipo de músculo liso de unidades múltiples, las varices están separadas de la membrana de la célula muscular por tan solo 20 a 30 nanómetros, el mismo ancho que la hendidura sináptica que se encuentra en la unión del músculo esquelético. Estos se llaman *uniones de contacto*, y funcionan de la misma manera que la unión neuromuscular del músculo esquelético. La rapidez de contracción de estas fibras musculares lisas es considerablemente más rápida que la de las fibras estimuladas por las uniones difusas.

Sustancias transmisoras excitadoras e inhibidoras secretadas en la unión neuromuscular del músculo liso. Las sustancias transmisoras más importantes secretadas por los nervios autónomos que inervan el músculo liso son *acetilcolina* y *norepinefrina,* pero nunca son secretadas por las mismas fibras nerviosas. La acetilcolina es una sustancia transmisora excitadora para las fibras musculares lisas en algunos órganos, pero un transmisor inhibidor para el músculo liso en otros órganos. Cuando la acetilcolina excita una fibra muscular, la noradrenalina normalmente la inhibe. Por el contrario, cuando la acetilcolina inhibe una fibra, la noradrenalina suele excitarla.

¿Por qué estas respuestas son diferentes? La respuesta es que tanto la acetilcolina como la norepinefrina excitan o inhiben el músculo liso al unirse primero con un *proteína receptora* en la superficie de la membrana de la célula muscular. Algunas de las proteínas receptoras son *receptores excitadores,* mientras que otros son *receptores inhibidores.* Por tanto, el tipo de receptor determina si el músculo liso está inhibido o excitado y también determina cuál de los dos transmisores, acetilcolina o norepinefrina, es eficaz para provocar la excitación o inhibición. Estos receptores se analizan con más detalle en Capítulo 61 en lo que respecta a la función del sistema nervioso autónomo.

POTENCIALES DE MEMBRANA Y POTENCIALES DE ACCIÓN EN EL MÚSCULO LISO

Potenciales de membrana en el músculo liso. El voltaje cuantitativo del potencial de membrana del músculo liso depende del estado momentáneo del músculo. En el estado de reposo normal, el potencial intracelular suele ser de -50 a -60 milivoltios, que es aproximadamente 30 milivoltios menos negativo que en el músculo esquelético.

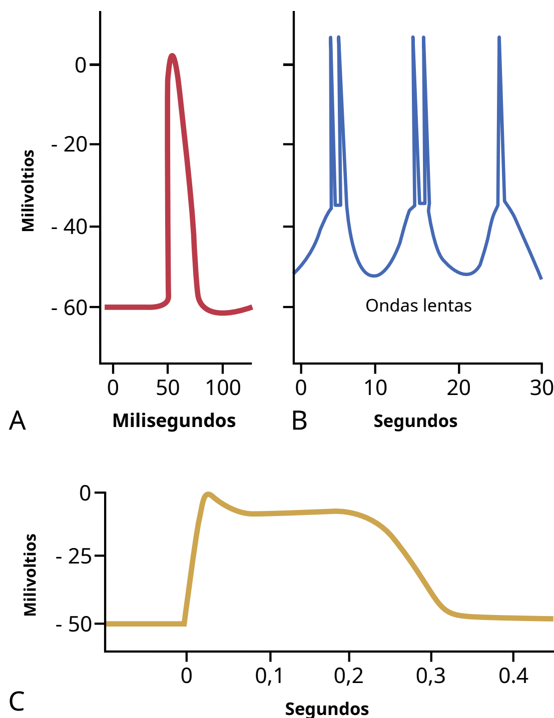


Figura 8-7 A, Potencial de acción típico del músculo liso tial) provocada por un estímulo externo. **B**, Potenciales de pico repetitivos, provocados por ondas eléctricas rítmicas lentas que ocurren espontáneamente en el músculo liso de la pared intestinal. **C**, Potencial de acción con meseta, registrado a partir de una fibra de músculo liso del útero.

Potenciales de acción en el músculo liso unitario. Los potenciales de acción ocurren en el músculo liso unitario (p. Ej., Músculo visceral) de la misma manera que ocurren en el músculo esquelético. Normalmente no ocurren en la mayoría de los tipos de músculo liso de unidades múltiples, como se analiza en una sección posterior.

Los potenciales de acción del músculo liso visceral se presentan en una de dos formas: (1) potenciales de pico o (2) potenciales de acción con mesetas.

Potenciales de pico. Los potenciales de acción de pico típicos, como los que se observan en el músculo esquelético, ocurren en la mayoría de los tipos de músculo liso unitario. La duración de este tipo de potencial de acción es de 10 a 50 milisegundos, como se muestra en **Figura 8-7*A***. Estos potenciales de acción pueden ser provocados de muchas formas, por ejemplo, por estimulación eléctrica, por la acción de hormonas en el músculo liso, por la acción de sustancias transmisoras de las fibras nerviosas, por estiramiento o como resultado de la generación espontánea en el músculo. fibra en sí, como se analiza a continuación.

Potenciales de acción con mesetas. **Figura 8-7*C*** muestra un potencial de acción del músculo liso con una meseta. El inicio de este potencial de acción es similar al del potencial pico típico. Sin embargo, en lugar de una rápida repolarización de la membrana de la fibra muscular, la repolarización se retrasa entre varios cientos y hasta 1000 milisegundos (1 segundo). La importancia de la meseta es que puede explicar la contracción prolongada que se produce en algunos tipos de músculo liso, como el uréter, el útero debajo algunas afecciones y ciertos tipos de músculo liso vascular. Además, este es el tipo de potencial de acción que se observa en las fibras del músculo cardíaco que tienen un período prolongado de contracción, como se describe en los capítulos 9 y 10.

Los canales de calcio son importantes para generar el potencial de acción del músculo liso. La membrana celular del músculo liso tiene muchos más canales de calcio dependientes de voltaje que el músculo esquelético, pero pocos canales de sodio dependientes de voltaje. Por tanto, el sodio no participa mucho en la generación del potencial de acción en la mayoría de los músculos lisos. En cambio, el flujo de iones de calcio al interior de la fibra es el principal responsable del potencial de acción. Este flujo ocurre de la misma manera autorregenerativa que ocurre con los canales de sodio en las fibras nerviosas y en las fibras del músculo esquelético. Sin embargo, los canales de calcio se abren mucho más lentamente que los canales de sodio y también permanecen abiertos mucho más tiempo. Estas características explican en gran medida los potenciales de acción de meseta prolongados de algunas fibras musculares lisas.

Otra característica importante de la entrada de iones de calcio en las células durante el potencial de acción es que los iones de calcio actúan directamente sobre el mecanismo contráctil del músculo liso para provocar la contracción. Por lo tanto, el calcio realiza dos tareas a la vez.

Los potenciales de onda lenta en el músculo liso unitario pueden conducir a la generación espontánea de potenciales de acción. Algunos músculos lisos son autoexcitadores, es decir, los potenciales de acción surgen dentro de las células del músculo liso sin un estímulo extrínseco. Esta actividad a menudo se asocia con un básico*ritmo de onda lenta* del potencial de membrana. Una onda lenta típica en un músculo liso visceral del intestino se muestra en**Figura 8-7*B***. La onda lenta no es el potencial de acción. Es decir, no es un proceso autorregenerativo que se extiende progresivamente por las membranas de las fibras musculares. En cambio, es una propiedad local de las fibras musculares lisas que forman la masa muscular.

Se desconoce la causa del ritmo de onda lenta. Una sugerencia es que las ondas lentas son causadas por el aumento y la disminución del bombeo de iones positivos (presumiblemente iones de sodio) hacia afuera a través de la membrana de la fibra muscular. Es decir, el potencial de membrana se vuelve más negativo cuando el sodio se bombea rápidamente y menos negativo cuando la bomba de sodio se vuelve menos activa. Otra sugerencia es que las conductancias de los canales iónicos aumentan y disminuyen rítmicamente.

La importancia de las ondas lentas es que cuando son lo suficientemente fuertes, pueden iniciar potenciales de acción. Las ondas lentas en sí mismas no pueden causar la contracción muscular. Sin embargo, cuando el pico del potencial de onda lento negativo dentro de la membrana celular aumenta en la dirección positiva, de -60 a aproximadamente -35 milivoltios (el umbral aproximado para provocar potenciales de acción en la mayoría del músculo liso visceral), se desarrolla y se propaga un potencial de acción. sobre la masa muscular y se produce la contracción.

Figura 8-7*B* demuestra este efecto, mostrando que en

en cada pico de la onda lenta, ocurren uno o más potenciales de acción. Estas secuencias repetitivas de potenciales de acción provocan la contracción rítmica de la masa de músculo liso. Por lo tanto, las ondas lentas se llaman *ondas de marcapasos.* En Capítulo 63, vemos que este tipo de actividad de marcapasos controla las contracciones rítmicas del intestino.

Excitación del músculo liso visceral por estiramiento muscular. Cuando el músculo liso visceral (unitario) se estira lo suficiente, generalmente se generan potenciales de acción espontáneos. Son el resultado de una combinación de lo siguiente: (1) los potenciales de onda lenta normales; y (2) una disminución en la negatividad general del potencial de membrana causada por el estiramiento. Esta respuesta al estiramiento permite que la pared intestinal, cuando se estira excesivamente, se contraiga automática y rítmicamente. Por ejemplo, cuando el intestino está demasiado lleno de contenido intestinal, las contracciones automáticas locales a menudo establecen ondas peristálticas que alejan el contenido del intestino sobrellenado, generalmente en la dirección del ano.

DESPOLARIZACIÓN DE MÚSCULO LISO DE MÚLTIPLES UNIDADES SIN POTENCIALES DE ACCIÓN

Las fibras musculares lisas del músculo liso de unidades múltiples (p. Ej., El músculo del iris del ojo o el músculo piloerector de cada cabello) normalmente se contraen principalmente en respuesta a estímulos nerviosos. Las terminaciones nerviosas secretan acetilcolina en el caso de algunos músculos lisos de unidades múltiples y norepinefrina en el caso de otros. En ambos casos, las sustancias transmisoras provocan la despolarización de la membrana del músculo liso y esta despolarización, a su vez, provoca la contracción. Los potenciales de acción generalmente no se desarrollan porque las fibras son demasiado pequeñas para generar un potencial de acción. (Cuando los potenciales de acción se provocan en *músculo liso unitario visceral,* 30 a 40 fibras de músculo liso deben despolarizarse simultáneamente antes de que sobrevenga un potencial de acción autopropagado). Sin embargo, en las células pequeñas del músculo liso, incluso sin potencial de acción, la despolarización local (llamada *potencial de unión*) causada por la sustancia transmisora nerviosa que se esparce "electrotónicamente" por toda la fibra y es todo lo que se necesita para provocar la contracción muscular.

Los factores tisulares locales y las hormonas pueden causar la contracción del músculo liso sin potenciales de acción

Aproximadamente la mitad de toda la contracción del músculo liso es probablemente iniciada por factores estimulantes que actúan directamente sobre la maquinaria contráctil del músculo liso y sin potenciales de acción. Dos tipos de factores estimulantes potenciales no nerviosos y no relacionados con la acción que suelen estar implicados son (1) factores químicos tisulares locales y (2) diversas hormonas.

Contracción del músculo liso en respuesta a factores químicos tisulares locales. En Capítulo 17, discutimos el control de la contracción de las arteriolas, meta-arteriolas y esfínteres precapilares. El más pequeño de estos recipientes ha iluminado tle o ningún suministro nervioso. Sin embargo, el músculo liso es muy contráctil y responde rápidamente a los cambios en las condiciones químicas locales en el líquido intersticial circundante y al estiramiento causado por los cambios en la presión arterial.

En el estado de reposo normal, muchos de estos pequeños vasos sanguíneos permanecen contraídos. Sin embargo, cuando es necesario un flujo sanguíneo adicional al tejido, múltiples factores pueden relajar la pared del vaso, lo que permite un mayor flujo. De esta forma, un potente sistema de control de retroalimentación local controla el flujo sanguíneo al área del tejido local. Algunos de los factores de control específicos son los siguientes:

1. La falta de oxígeno en los tejidos locales provoca la relajación del músculo liso y, por tanto, la vasodilatación.
2. El exceso de dióxido de carbono provoca vasodilatación.
3. El aumento de la concentración de iones de hidrógeno provoca vasodilatación.

La adenosina, el ácido láctico, el aumento de iones de potasio, el óxido nítrico y el aumento de la temperatura corporal pueden causar vasodilatación local. La disminución de la presión arterial, al provocar una disminución del estiramiento del músculo liso vascular, también hace que estos pequeños vasos sanguíneos se dilaten.

Efectos de las hormonas sobre la contracción del músculo liso. Muchas hormonas circulantes en la sangre afectan la contracción del músculo liso hasta cierto punto y algunas tienen efectos profundos. Entre las más importantes de estas hormonas se encuentran *norepinefrina, epinefrina, angiotensina II, endotelina, vasopresina, oxitocina, serotonina,* y *histamina.*

Una hormona provoca la contracción de un músculo liso cuando la membrana de la célula muscular contiene *receptores excitadores activados por hormonas* para la hormona respectiva. Por el contrario, la hormona causa inhibición si la membrana contiene *receptores inhibidores* para la hormona en lugar de los receptores excitadores.

Mecanismos de excitación o inhibición del músculo liso por hormonas o factores tisulares locales. Algunos receptores hormonales en la membrana del músculo liso abren los canales iónicos de sodio o calcio y despolarizan la membrana, al igual que después de la estimulación nerviosa. A veces, surgen potenciales de acción o se pueden mejorar los potenciales de acción que ya están ocurriendo. En otros casos, la despolarización ocurre sin potenciales de acción, y esta despolarización permite la entrada de iones calcio en la célula, lo que promueve la contracción.

La inhibición, por el contrario, ocurre cuando la hormona (u otro factor tisular) *cierra los canales de sodio y calcio* para evitar la entrada de estos iones positivos; La inhibición también ocurre si se abren los canales de potasio normalmente cerrados, permitiendo que los iones de potasio positivos se difundan fuera de la célula. Ambas acciones aumentan el grado de negatividad dentro de la célula muscular, un estado llamado *hiperpolarización,* que inhibe fuertemente la contracción muscular.

A veces, las hormonas inician la contracción o inhibición del músculo liso sin causar directamente ningún cambio en el potencial de membrana. En estos casos, la hormona puede activar un receptor de membrana que no se abre.

cualquier canal iónico pero, en cambio, provoca un cambio interno en la fibra muscular, como la liberación de iones calcio del retículo sarcoplásmico intracelular; el calcio entonces induce la contracción. Para inhibir la contracción, se conocen otros mecanismos receptores que activan la enzima adenilato ciclasa o guanilato ciclasa en la membrana celular. Las porciones de los receptores que sobresalen hacia el interior de las células se acoplan a estas enzimas, provocando la formación de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) o monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), los denominados segundos mensajeros. El cAMP o cGMP tiene muchos efectos, uno de los cuales es cambiar el grado de fosforilación de varias enzimas que inhiben indirectamente la contracción. Se activa la bomba que mueve los iones de calcio del sarcoplasma al retículo sarcoplásmico, así como la bomba de membrana celular que mueve los iones de calcio fuera de la célula; estos efectos reducen la concentración de iones de calcio en el sarcoplasma, inhibiendo así la contracción.

Los músculos lisos tienen una diversidad considerable en la forma en que inician la contracción o la relajación en respuesta a diferentes hormonas, neurotransmisores y otras sustancias. En algunos casos, la misma sustancia puede causar relajación o contracción de los músculos lisos en diferentes lugares. Por ejemplo, la noradrenalina inhibe la contracción del músculo liso en el intestino pero estimula la contracción del músculo liso en los vasos sanguíneos.

Bibliografía

Consulte también la bibliografía de los capítulos 5 y 6.

Behringer EJ, Segal SS: Difundir la señal de vasodilatación: implicaciones para el control del flujo sanguíneo del músculo esquelético y los efectos del envejecimiento. J Physiol 590: 6277, 2012.

Berridge MJ: Mecanismos de activación del calcio de las células del músculo liso. J Physiol 586: 5047, 2008.

Blaustein MP, Lederer WJ: Intercambio sodio / calcio: sus implicaciones fisiológicas. Physiol Rev 79: 763, 1999.

Brozovich FV, Nicholson CJ, Degen CV, Gao YZ, Aggarwal M, Morgan KG: Mecanismos de contracción del músculo liso vascular y la base del tratamiento farmacológico de los trastornos del músculo liso. Pharmacol Rev 68: 476, 2016.

Burnstock G. Señalización purinérgica en el sistema cardiovascular. Circ Res 120: 207, 2017.

Cheng H, Lederer WJ: Chispas de calcio. Physiol Rev 88: 1491, 2008.

Davis MJ: Perspectiva: papel (es) fisiológico (s) de la respuesta miogénica vascular. Microcirculación 19:99, 2012.

Dopico AM, Bukiya AN, Jaggar JH. Canales BK dependientes de calcio y voltaje en el músculo liso vascular. Arco de Pflugers 470: 1271, 2018.

Dora KA. Interacciones entre células endoteliales y del músculo liso en la regulación del tono vascular en el músculo esquelético. Microcirculation 23: 626, 2016. Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL: Un nuevo truco para un viejo dogma: proteínas ENaC como mecanotransductores en el músculo liso vascular. Fisiología (Bethesda) 23:23, 2008.

Hill MA, Meininger GA. Mecanobiología de las pequeñas arterias: funciones de los elementos celulares y no celulares. Microcirculation 23: 611, 2016. Huizinga JD, Lammers WJ: La peristalsis intestinal se rige por una multitud de mecanismos de cooperación. Soy J Physiol Gastrointest Liver Physiol 296: G1, 2009.

Kauffenstein G, Laher I, Matrougui K, et al: papel emergente de los receptores acoplados a proteína G en el tono miogénico microvascular. Cardiovasc Res 95: 223, 2012.

Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S. Células del músculo liso vascular y rigidez arterial: relevancia en el desarrollo, el envejecimiento y la enfermedad. Physiol Rev 97: 1555, 2017.

Morgan KG, Gangopadhyay SS: regulación de puentes cruzados mediante proteínas asociadas a filamentos delgados. J Appl Physiol 91: 953, 2001.

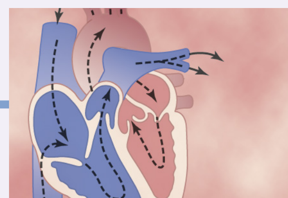
Ratz PH. Mecánica del músculo liso vascular. Compr Physiol 6: 111, 2015.

Sanders KM, Kito Y, Hwang SJ, Ward SM. Regulación de la función del músculo liso gastrointestinal por células intersticiales. Fisiología (Bethesda) 31: 316, 2016.

Somlyo AP, Somlyo AV: Ca^{2+} Sensibilidad de la miosina II del músculo liso y no muscular: modulada por proteínas G, quinasas y miosina fosfatasa. Physiol Rev 83: 1325, 2003.

Tykocki NR, Boerman EM, Jackson WF. Canales iónicos del músculo liso y regulación del tono vascular en arterias y arteriolas de resistencia. Compr Physiol 7: 485, 2017.

Webb RC: contracción y relajación del músculo liso. Adv Physiol Educ 27: 201, 2003.



CAPÍTULO 9

UN ITIII

Músculo cardíaco; El corazón como bomba y Función de las válvulas cardíacas

El corazón, mostrado en **Figura 9-1**, son en realidad dos bombas separadas, una *corazón derecho* que bombea sangre a través de los pulmones y un *corazón izquierdo* que bombea sangre a través de la circulación sistémica que proporciona flujo sanguíneo a los otros órganos y tejidos del cuerpo. Cada uno de estos es una bomba pulsátil de dos cámaras compuesta por un*atrio* y un *ventrículo.*
Cada aurícula es una bomba cebadora débil para el ventrículo, que ayuda a mover la sangre hacia el ventrículo. Luego, los ventrículos suministran la fuerza de bombeo principal que impulsa la sangre (1) a través de la circulación pulmonar por el ventrículo derecho o (2) a través de la circulación sistémica por el ventrículo izquierdo. El corazón está rodeado por un saco de dos capas llamado*pericardio,* que protege el corazón y lo mantiene en su lugar.

Mecanismos especiales en el corazón provocan una sucesión continua de contracciones llamadas *ritmo cardíaco,* transmitir potenciales de acción a través del músculo cardíaco para causar el latido rítmico del corazón. Este sistema de control rítmico se analiza enCapítulo 10. En este capítulo, explicamos cómo funciona el corazón como una bomba, comenzando con las características especiales del músculo



cardíaco (Video 9-1).

FISIOLOGÍA DEL MÚSCULO CARDÍACO

El corazón está compuesto por tres tipos principales de músculo cardíaco:*músculo auricular, músculo ventricular,* y especializado *excitador* y *músculo conductor* fibras. Los tipos de músculo auricular y ventricular se contraen de la misma manera que el músculo esquelético, excepto que la duración de la contracción es mucho mayor. Sin embargo, las fibras especializadas excitadoras y conductoras del corazón se contraen débilmente porque contienen pocas fibrillas contráctiles; en cambio, exhiben una descarga eléctrica rítmica automática en forma de potenciales de acción o conducción de los potenciales de acción a través del corazón, proporcionando un sistema excitador que controla los latidos rítmicos del corazón.

ANATOMÍA DEL MÚSCULO CARDÍACO

Figura 9-2 muestra la histología del músculo cardíaco, que demuestra las fibras del músculo cardíaco dispuestas en un enrejado, con las fibras dividiéndose, recombinándose y luego extendiéndose de nuevo. Tenga en cuenta que el músculo cardíaco es*herido* de la misma manera que en el músculo esquelético. Además, el músculo cardíaco tiene miofibrillas típicas que contienen*actina* y *filamentos de miosina* casi idénticas a las que se encuentran en el músculo esquelético; Estos filamentos se encuentran uno al lado del otro y se deslizan durante la contracción de la misma manera que ocurre en el músculo esquelético (ver Capítulo 6). Sin embargo, en otros aspectos, el músculo cardíaco es bastante diferente del músculo esquelético, como veremos.

La rotación (torsión) del ventrículo izquierdo ayuda a la eyección y relajación del ventrículo izquierdo. El ventrículo izquierdo está organizado en capas complejas de fibras musculares que corren en diferentes direcciones y permiten que el corazón se contraiga con un movimiento de torsión durante la sístole. La capa subepicárdica (externa) gira en espiral hacia la izquierda, y la capa subendocárdica (interna) gira en espiral en la dirección opuesta (hacia la derecha), lo que provoca la rotación en el sentido de las agujas del reloj del vértice del corazón y la rotación en sentido antihorario de la base del ventrículo izquierdo (**Figura 9-3**). Esto provoca un movimiento de retorcimiento del ventrículo izquierdo, tirando de la base hacia abajo hacia el ápice durante la sístole (contracción). Al final de la sístole, el ventrículo izquierdo es similar a un resorte cargado y retrocede o se desenrosca durante la diástole (relajación) para permitir que la sangre ingrese rápidamente a las cámaras de bombeo.

El músculo cardíaco es un sincitio. Las áreas oscuras que cruzan las fibras del músculo cardíaco en **Figura 9-2** son llamados *discos intercalados;* en realidad, son membranas celulares que separan las células individuales del músculo cardíaco entre sí. Es decir, las fibras del músculo cardíaco están formadas por muchas células individuales conectadas en serie y en paralelo entre sí.

En cada disco intercalado, las membranas celulares se fusionan entre sí para formar uniones comunicantes permeables (uniones gap) que permiten una rápida difusión de iones. Por lo tanto, desde un punto de vista funcional, los iones se mueven con facilidad en el líquido intracelular a lo largo de los ejes longitudinales de las fibras del músculo cardíaco, de modo que los potenciales de acción viajan fácilmente de una célula del músculo cardíaco a la siguiente, pasando los discos intercalados. Por lo tanto, el músculo cardíaco es un*sincitio* de muchas células del músculo cardíaco en las que las células cardíacas están tan interconectadas que cuando una célula se excita, el potencial de acción se propaga rápidamente a todas ellas.

El corazón en realidad está compuesto por dos sincitios; los *sincitio auricular,* que constituye las paredes de los dos

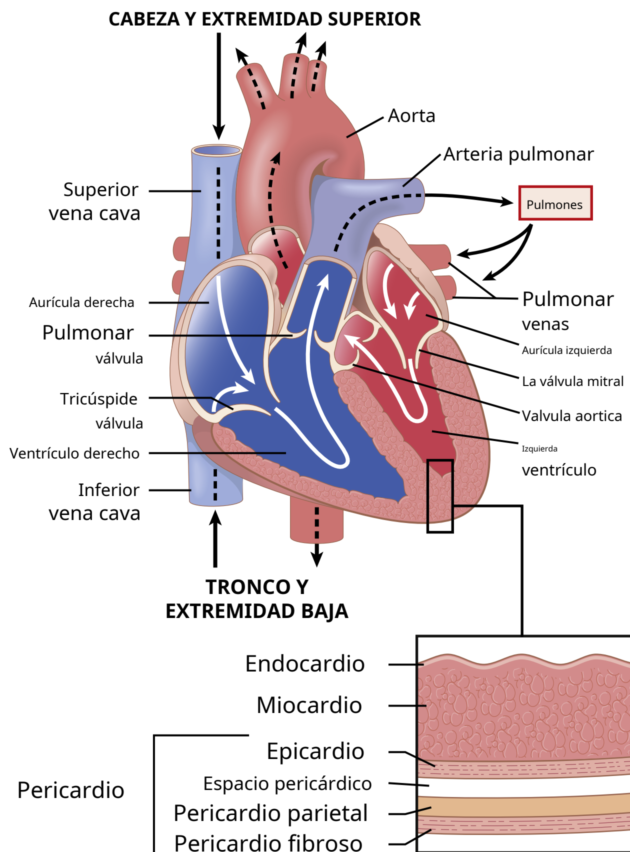


Figura 9-1. Estructura del corazón y curso del flujo sanguíneo a través de las cámaras y válvulas cardíacas. El corazón consta de múltiples capas, que incluyen el endocardio interno, el miocardio y las capas más externas de epicardio y pericardio.

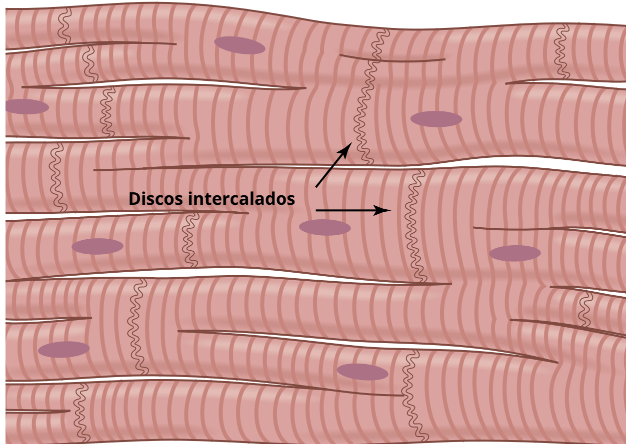


Figura 9-2. Naturaleza de interconexión sincitial de las fibras del músculo cardíaco.

aurículas y el *sincitio ventricular,* que constituye las paredes de los dos ventrículos. Las aurículas están separadas de los ventrículos por tejido fibroso que rodea las aberturas valvulares auriculoventriculares (AV) entre las aurículas y los ventrículos. Normalmente, los potenciales no se conducen desde el sincitio auricular al sincitio ventricular directamente a través de este tejido fibroso. En cambio, solo se llevan a cabo mediante un sistema conductor especializado llamado *Paquete AV*, un paquete de conductores

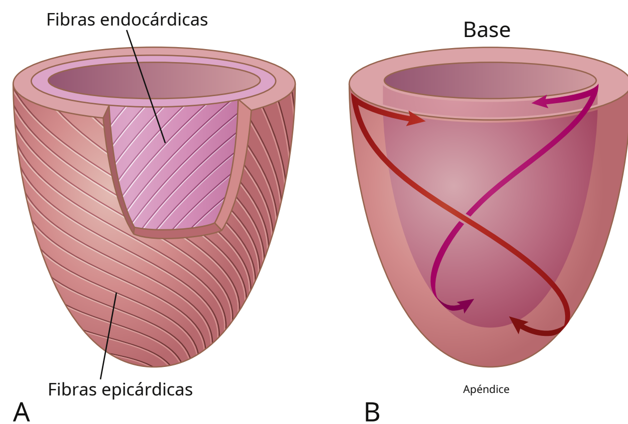


Figura 9-3. A, Las fibras subendocárdicas internas del ventrículo izquierdo (*sombra lavanda*) corren oblicuamente a las fibras subepicárdicas externas (*sombra roja*).
B, Las fibras musculares subepicárdicas están envueltas en una hélice izquierda y las fibras subendocárdicas están dispuestas en una hélice derecha.

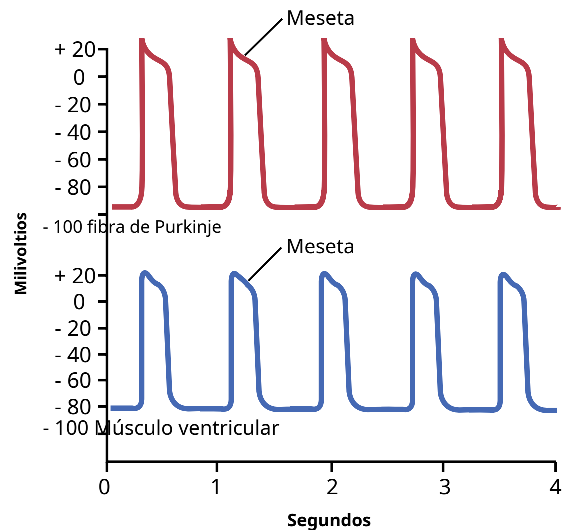


Figura 9-4. Potenciales de acción rítmicos (en milivoltios) de una fibra de Purkinje y de una fibra de músculo ventricular, registrados por microelectrodos.

fibras de varios milímetros de diámetro que se discute en Capítulo 10.

Esta división del músculo del corazón en dos sincitios funcionales permite que las aurículas se contraigan poco tiempo antes de la contracción ventricular, lo cual es importante para la efectividad del bombeo cardíaco.

POTENCIALES DE ACCIÓN EN EL MÚSCULO CARDÍACO

los *potencial de acción* registrado en una fibra muscular ventricular, que se muestra en **Figura 9-4.**, promedia alrededor de 105 milivoltios, lo que significa que el potencial intracelular se eleva desde un valor muy negativo entre latidos, alrededor de -85 milivoltios, a un valor ligeramente positivo, alrededor de +20 milivoltios, durante cada latido. Después de la inicial *pico*, la membrana permanece despolarizada durante aproximadamente 0,2 segundos, exhibiendo un *meseta*, seguida al final de la meseta por una repolarización abrupta.

La presencia de esta meseta en el potencial de acción hace que la contracción ventricular dure hasta 15 veces más en el músculo cardíaco que en el esquelético.

¿Qué causa el potencial de acción prolongado y la meseta en el músculo cardíaco? Al menos dos diferencias importantes entre las propiedades de la membrana del músculo cardíaco y esquelético explican el potencial de acción prolongado y la meseta en el músculo cardíaco. Primero el*potencial de acción del músculo esquelético* es causada casi en su totalidad por la apertura repentina de un gran número de *canales de sodio rápidos* que permiten que una gran cantidad de iones de sodio ingresen a la fibra del músculo esquelético desde el líquido extracelular. Estos canales se llaman *canales rápidos* porque permanecen abiertos solo unas milésimas de segundo y luego se cierran abruptamente. Al final de este cierre, se produce la repolarización y el potencial de acción termina en aproximadamente otra milésima de segundo.

En el músculo cardíaco, el potencial de acción es causado por la apertura de dos tipos de canales: (1) el mismo *canales de sodio rápidos activados por voltaje* como los del músculo esquelético; y (2) otra población completamente diferente de*Canales de calcio tipo L (canales de calcio lentos),* que también se llaman *canales de calcio-sodio.* Esta segunda población de canales se diferencia de los canales de sodio rápidos en que se abren más lentamente y, lo que es más importante, permanecen abiertos durante varias décimas de segundo. Durante este tiempo, una gran cantidad de iones de calcio y sodio fluye a través de estos canales hacia el interior de la fibra del músculo cardíaco, y esta actividad mantiene un período prolongado de despolarización.*causando la meseta* en el potencial de acción. Además, los iones calcio que entran durante esta fase de meseta activan el proceso contráctil del músculo, mientras que los iones calcio que provocan la contracción del músculo esquelético se derivan del retículo sarcoplásmico intracelular.

La segunda gran diferencia funcional entre el músculo cardíaco y el músculo esquelético que ayuda a explicar tanto el potencial de acción prolongado como su meseta es que inmediatamente después del inicio del potencial de acción, la permeabilidad de la membrana del músculo cardíaco a los iones de potasio. *disminuye* aproximadamente cinco veces, un efecto que no ocurre en el músculo esquelético. Esta disminución de la permeabilidad al potasio puede deberse al exceso de entrada de calcio a través de los canales de calcio que se acaban de señalar. Independientemente de la causa, la disminución de la permeabilidad al potasio disminuye en gran medida la salida de iones de potasio cargados positivamente durante la meseta del potencial de acción y, por lo tanto, evita el retorno temprano del voltaje del potencial de acción a su nivel de reposo. Cuando los canales lentos de calcio y sodio se cierran al cabo de 0,2 a 0,3 segundos y cesa la entrada de iones de calcio y sodio, la permeabilidad de la membrana para los iones de potasio también aumenta rápidamente. Esta rápida pérdida de potasio de la fibra devuelve inmediatamente el potencial de membrana a su nivel de reposo, poniendo fin al potencial de acción.

Fases del potencial de acción del músculo cardíaco. Figura 9-5 resume las fases del potencial de acción en el músculo cardíaco y los flujos de iones que ocurren durante cada fase.

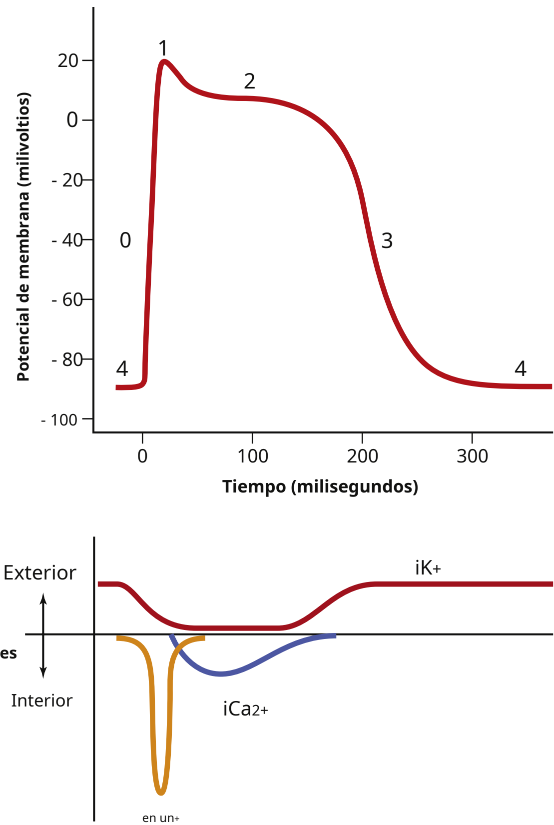


Figura 9-5. Fases del potencial de acción de la célula del músculo ventricular cardíaco y las corrientes iónicas asociadas para el sodio (IN / A+), calcio (ICalifornia2+) y potasio (IK+).

Fase 0 (despolarización): Canales rápidos de sodio abiertos. Cuando la célula cardíaca se estimula y se despolariza, el potencial de membrana se vuelve más positivo. Los canales de sodio activados por voltaje (canales de sodio rápidos) se abren y permiten que el sodio fluya rápidamente hacia la célula y la despolarice. El potencial de membrana alcanza aproximadamente +20 milivoltios antes de que se cierren los canales de sodio.

Fase 1 (Repolarización inicial): Cierre rápido de los canales de sodio. Los canales de sodio se cierran, la célula comienza a repolarizarse y los iones de potasio abandonan la célula a través de los canales de potasio abiertos.

Fase 2 (meseta): los canales de calcio se abren y los canales de potasio se cierran rápidamente. Se produce una breve repolarización inicial y luego el potencial de acción se estabiliza como resultado del aumento de la permeabilidad al ión calcio y la disminución de la permeabilidad al ión potasio. Los canales de iones de calcio dependientes de voltaje se abren lentamente durante las fases 1 y 0, y el calcio ingresa a la célula. A continuación, los canales de potasio se cierran y la combinación de una disminución de la salida de iones de potasio y una mayor entrada de iones de calcio hace que el potencial de acción se estabilice.

Fase 3 (repolarización rápida): los canales de calcio se cierran y los canales de potasio se abren lentamente. El cierre de los canales de iones de calcio y el aumento de la permeabilidad de los iones de potasio, lo que permite que los iones de potasio salgan rápidamente de la célula, termina la meseta y devuelve el potencial de membrana celular a su nivel de reposo.

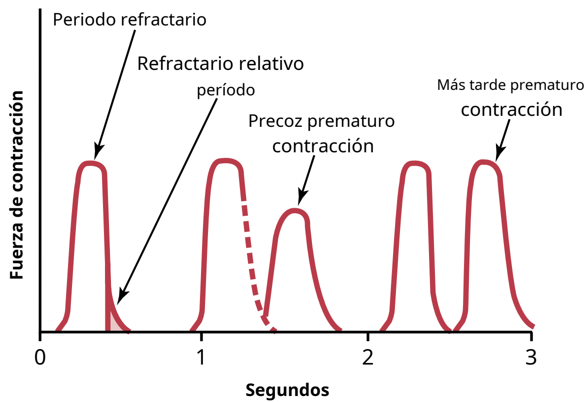


Figura 9-6. Fuerza de contracción del músculo cardíaco ventricular, que muestra también la duración del período refractario y el período refractario relativo, más el efecto de la contracción prematura. Tenga en cuenta que las contracciones prematuras no provocan la suma de ondas, como ocurre en el músculo esquelético.

Fase 4 (potencial de membrana en reposo) :. Esto promedia alrededor de −80 a −90 milivoltios.

Velocidad de conducción de señales en el músculo cardíaco. La velocidad de conducción de la señal del potencial de acción excitador a lo largo de ambos *fibras musculares auriculares y ventriculares* es aproximadamente de 0,3 a 0,5 m / seg, o aproximadamente 1/250 de la velocidad en fibras nerviosas muy grandes y aproximadamente 1/10 de la velocidad en fibras de músculo esquelético. La velocidad de conducción en el sistema conductor del corazón especializado, en el*fibras de Purkinje*- es tan alto como 4 m / seg en la mayoría de las partes del sistema, lo que permite una conducción rápida de la señal excitadora a las diferentes partes del corazón, como se explica en Capítulo 10.

Período refractario del músculo cardíaco. El músculo cardíaco, como todo tejido excitable, es refractario a la reestimulación durante el potencial de acción. Por lo tanto, el período refractario del corazón es el intervalo de tiempo, como se muestra a la izquierda en **Figura 9-6.**, durante el cual un impulso cardíaco normal no puede volver a excitar un área ya excitada del músculo cardíaco. El período refractario normal del ventrículo es de 0,25 a 0,30 segundos, que es aproximadamente la duración del potencial de acción de meseta prolongado. Hay un adicional*período refractario relativo* de aproximadamente 0.05 segundos durante el cual el músculo es más difícil de excitar de lo normal, pero puede ser excitado por una señal excitadora muy fuerte, como lo demuestra la contracción prematura temprana en el segundo ejemplo de **Figura 9-6.** . El período refractario del músculo auricular es mucho más corto que el de los ventrículos (aproximadamente 0,15 segundos para las aurículas en comparación con 0,25 a 0,30 segundos para los ventrículos).

ACOPLAMIENTO DE EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN: FUNCIÓN DE LOS IONES DE CALCIO Y LOS TÚBULOS TRANSVERSALES

El término *acoplamiento excitación-contracción* se refiere al mecanismo por el cual el potencial de acción hace que las miofibrillas del músculo se contraigan. Este mecanismo fue discutido para el músculo esquelético en Capítulo 7. Nuevamente, existen diferencias en este mecanismo en el músculo cardíaco que tienen efectos importantes sobre las características de la contracción del músculo cardíaco.

Como ocurre con el músculo esquelético, cuando un potencial de acción pasa sobre la membrana del músculo cardíaco, el potencial de acción se extiende al interior de la fibra del músculo cardíaco a lo largo de las membranas del músculo cardíaco. *transverso* (T) *túbulos*. Los potenciales de acción del túbulo T actúan sobre las membranas del*túbulos sarcoplásmicos longitudinales* para provocar la liberación de iones de calcio en el sarcoplasma muscular desde el retículo sarcoplásmico. En unas pocas milésimas de segundo, estos iones de calcio se difunden en las miofibrillas y catalizan las reacciones químicas que promueven el deslizamiento de los filamentos de actina y miosina entre sí, lo que produce la contracción muscular.

Hasta ahora, este mecanismo de acoplamiento excitación-contracción es el mismo que el del músculo esquelético, pero hay un segundo efecto que es bastante diferente. Además de los iones de calcio que se liberan en el sarcoplasma desde las cisternas del retículo sarcoplásmico, los iones de calcio también se difunden en el sarcoplasma desde los túbulos T en el momento del potencial de acción, lo que abre canales de calcio dependientes del voltaje en la membrana de el túbulo T**Figura 9-7.**). El calcio que ingresa a la célula luego se activa*canales de liberación de calcio,* también llamado *canales del receptor de rianodina,* en la membrana del retículo sarcoplásmico, lo que desencadena la liberación de calcio en el sarcoplasma. Los iones de calcio en el sarcoplasma luego interactúan con la troponina para iniciar la formación de puentes cruzados y la contracción por el mismo mecanismo básico que el descrito para el músculo esquelético enCapítulo 6.

Sin el calcio de los túbulos T, la fuerza de la contracción del músculo cardíaco se reduciría considerablemente porque el retículo sarcoplásmico del músculo cardíaco está menos desarrollado que el del músculo esquelético y no almacena suficiente calcio para proporcionar una contracción completa. Los túbulos T del músculo cardíaco, sin embargo, tienen un diámetro cinco veces mayor que el de los túbulos del músculo esquelético, lo que significa un volumen 25 veces mayor. Además, dentro de los túbulos T hay una gran cantidad de mucopolisacáridos que están cargados electronegativamente y se unen a una abundante reserva de iones calcio, manteniéndolos disponibles para su difusión al interior de la fibra del músculo cardíaco cuando aparece un potencial de acción del túbulo T.

La fuerza de contracción del músculo cardíaco depende en gran medida de la concentración de iones calcio en los líquidos extracelulares. De hecho, un corazón colocado en una solución sin calcio dejará de latir rápidamente. La razón de esta respuesta es que las aberturas de los túbulos T pasan directamente a través de la membrana celular del músculo cardíaco hacia los espacios extracelulares que rodean las células, permitiendo que el mismo líquido extracelular que se encuentra en el intersticio del músculo cardíaco se filtre a través de los túbulos T. En consecuencia, la cantidad de iones de calcio en el sistema de túbulos T (es decir, la disponibilidad de iones de calcio para causar músculo cardíaco

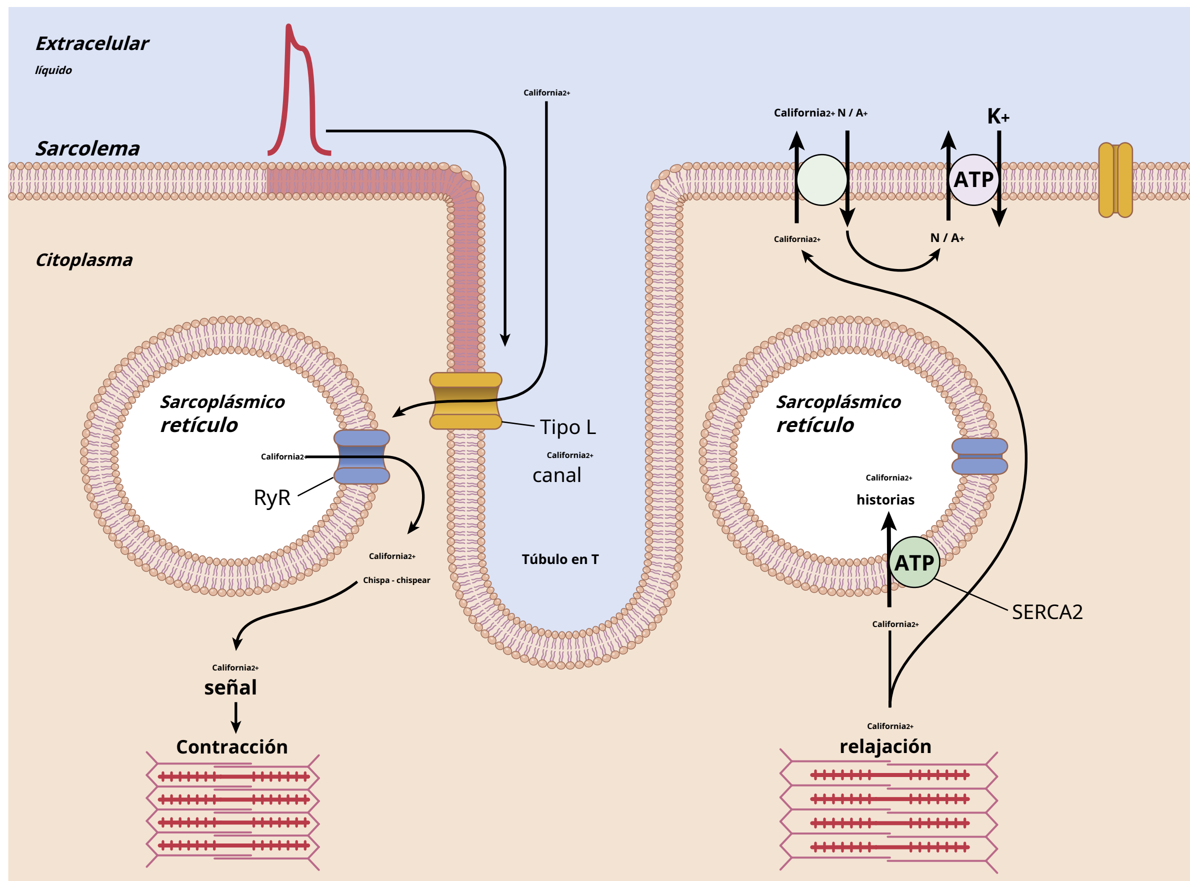


Figura 9-7. Mecanismos de acoplamiento y relajación excitación-contracción en el músculo cardíaco. ATP, trifosfato de adenosina. RyR, receptor de rianodina Ca^{2+} canal de lanzamiento; SERCA, retículo sarcoplásmico Ca^{2+}-ATPase

contracción) depende en gran medida de la concentración de iones calcio en el líquido extracelular.

Por el contrario, la fuerza de la contracción del músculo esquelético apenas se ve afectada por cambios moderados en la concentración de calcio en el líquido extracelular. Esto se debe a que la contracción del músculo esquelético es causada casi en su totalidad por iones de calcio liberados por el retículo sarcoplásmico.*dentro* la fibra del músculo esquelético.

Al final de la meseta del potencial de acción cardíaco, la afluencia de iones de calcio al interior de la fibra muscular se interrumpe repentinamente y los iones de calcio en el sarcoplasma se bombean rápidamente de regreso de las fibras musculares al retículo sarcoplásmico y T túbulo-espacio de líquido extracelular. El transporte de calcio de regreso al retículo sarcoplásmico se logra con la ayuda de una bomba de calcio-adenosina trifosfatasa (ATPasa) (la ATPasa de calcio del retículo endoplásmico sarcoplásmico, SERCA2; ver**Figura 9-7.**). Los iones de calcio también se eliminan de la célula mediante un intercambiador de sodio-calcio. El sodio que ingresa a la célula durante este intercambio es luego transportado fuera de la célula por la bomba de ATPasa sodio-potasio. Como resultado, la contracción cesa hasta que aparece un nuevo potencial de acción.

Duración de la contracción. El músculo cardíaco comienza a contraerse unos milisegundos después de que comienza el potencial de acción. y continúa contrayéndose hasta unos milisegundos después de que finaliza el potencial de acción. Por lo tanto, la duración de la contracción del músculo cardíaco es principalmente una función de la duración del potencial de acción,*incluyendo la meseta*-aproximadamente 0,2 segundos en el músculo auricular y 0,3 segundos en el músculo ventricular.

CICLO CARDÍACO

Los eventos cardíacos que ocurren desde el comienzo de un latido hasta el comienzo del siguiente se denominan *ciclo cardíaco*. Cada ciclo se inicia con la generación espontánea de un potencial de acción en el*nódulo sinusal*, como se explica en Capítulo 10. Este nodo está ubicado en la pared lateral superior de la aurícula derecha cerca de la abertura de la vena cava superior, y el potencial de acción viaja desde aquí rápidamente a través de ambas aurículas y luego a través del haz AV hacia los ventrículos. Debido a esta disposición especial del sistema de conducción desde las aurículas hasta los ventrículos, hay un retraso de más de 0,1 segundos durante el paso del impulso cardíaco desde las aurículas a los ventrículos. Este retraso permite que las aurículas se contraigan antes de la contracción ventricular, bombeando así sangre a los ventrículos antes de que comience la contracción ventricular fuerte. Por tanto, las aurículas actúan como*bombas de cebado* para los ventrículos, y los ventrículos a su vez

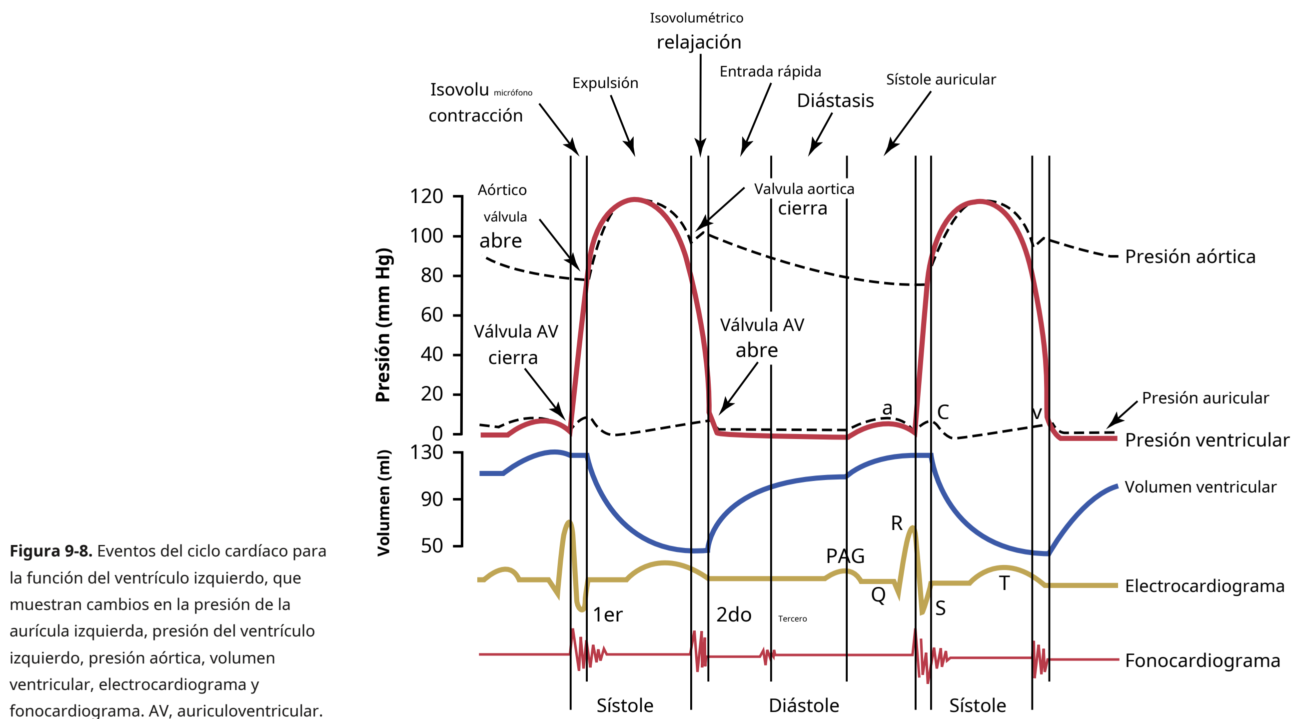


Figura 9-8. Eventos del ciclo cardíaco para la función del ventrículo izquierdo, que muestran cambios en la presión de la aurícula izquierda, presión del ventrículo izquierdo, presión aórtica, volumen ventricular, electrocardiograma y fonocardiograma. AV, auriculoventricular.

proporcionan la principal fuente de energía para mover la sangre a través del sistema vascular del cuerpo.

Diástole y sístole

El total *duración del ciclo cardíaco,* incluyendo sístole y diástole, es el recíproco de la frecuencia cardíaca. Por ejemplo, si la frecuencia cardíaca es de 72 latidos / min, la duración del ciclo cardíaco es de 1/72 min / latido, aproximadamente 0,0139 min / latido, o 0,833 seg / latido.

Figura 9-8. muestra los diferentes eventos durante el ciclo cardíaco para el lado izquierdo del corazón. Las tres curvas superiores muestran los cambios de presión en la aorta, el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda, respectivamente. La cuarta curva representa los cambios en el volumen del ventrículo izquierdo, la quinta representa la *electrocardiograma*, y el sexto representa un *fonocardiograma*, que es una grabación de los sonidos producidos por el corazón, principalmente por las válvulas cardíacas, mientras bombea. Es especialmente importante que el lector estudie esta figura en detalle y comprenda las causas de todos los eventos mostrados.

El aumento de la frecuencia cardíaca disminuye la duración del ciclo cardíaco. Cuando aumenta la frecuencia cardíaca, la duración de cada ciclo cardíaco disminuye, incluidas las fases de contracción y relajación. La duración del potencial de acción y la sístole también disminuyen, pero no en un porcentaje tan grande como la diástole. A una frecuencia cardíaca normal de 72 latidos / min, la sístole comprende aproximadamente el 0,4 del ciclo cardíaco completo. A tres veces la frecuencia cardíaca normal, la sístole es aproximadamente 0,65 del ciclo cardíaco completo. Esto significa que el corazón que late muy rápidamente no permanece relajado el tiempo suficiente para permitir el llenado completo de las cámaras cardíacas antes de la siguiente contracción.

Relación del electrocardiograma con el ciclo cardíaco

El electrocardiograma en **Figura 9-8.** muestra el *P, Q, R, S,* y *Ondas T* discutido en Capítulos 11 y 12. Estos son voltajes eléctricos generados por el corazón y registrados por el electrocardiograma de la superficie del cuerpo.

los *Onda P* es causado por el *propagación de la despolarización* a través de las aurículas y es seguida por la contracción auricular, que provoca un ligero aumento en la curva de presión auricular inmediatamente después de la onda P electrocardiográfica.

Aproximadamente 0,16 segundos después del inicio de la onda P, el *Ondas QRS* aparecen como resultado de la despolarización eléctrica de los ventrículos, que inicia la contracción de los ventrículos y hace que la presión ventricular comience a aumentar. Por tanto, el complejo QRS comienza un poco antes del inicio de la sístole ventricular.

Finalmente, el *onda T ventricular* representa la etapa de repolarización de los ventrículos cuando las fibras musculares ventriculares comienzan a relajarse. Por lo tanto, la onda T ocurre un poco antes del final de la contracción ventricular.

La función Atria como bombas cebadoras para los ventrículos

La sangre normalmente fluye continuamente desde las grandes venas hacia las aurículas; aproximadamente el 80% de la sangre fluye directamente a través de las aurículas hacia los ventrículos, incluso antes de que las aurículas se contraigan. Entonces, la contracción auricular generalmente causa un llenado adicional del 20% de los ventrículos. Por lo tanto, las aurículas funcionan como bombas cebadoras que aumentan la efectividad del bombeo ventricular hasta en un 20%. Sin embargo, el corazón puede seguir funcionando en la mayoría de las condiciones incluso sin este 20% de eficacia adicional porque

normalmente tiene la capacidad de bombear entre un 300% y un 400% más de sangre de la que necesita el cuerpo en reposo. Por lo tanto, cuando las aurículas no funcionan, es poco probable que se note la diferencia a menos que una persona haga ejercicio; luego, ocasionalmente se desarrollan síntomas de insuficiencia cardíaca, especialmente dificultad para respirar.

Cambios de presión en el atrio: ondas a, cyv. En el curva de presión auricular de Figura 9-8., tres elevaciones menores de presión, llamadas *a, c,* y *v ondas de presión auricular,* son exhibidos.

los *una ola* es causado por la contracción auricular. Normalmente, el *Derecha* La presión auricular aumenta de 4 a 6 mmHg durante la contracción auricular, y la *izquierda* la presión auricular aumenta alrededor de 7 a 8 mmHg.

los *onda c* ocurre cuando los ventrículos comienzan a contraerse; es causado en parte por un ligero reflujo de sangre hacia las aurículas al inicio de la contracción ventricular, pero principalmente por el abultamiento de las válvulas AV hacia atrás hacia las aurículas debido al aumento de la presión en los ventrículos.

los *onda v* ocurre hacia el final de la contracción ventricular; es el resultado del flujo lento de sangre hacia las aurículas desde las venas mientras las válvulas AV están cerradas durante la contracción ventricular. Luego, cuando termina la contracción ventricular, las válvulas AV se abren, lo que permite que esta sangre auricular almacenada fluya rápidamente hacia los ventrículos, lo que hace que la onda v desaparezca.

FUNCIÓN DE LOS VENTRÍCULOS COMO BOMBAS

Los ventrículos se llenan de sangre durante la diástole. Durante la sístole ventricular, se acumulan grandes cantidades de sangre en las aurículas derecha e izquierda debido a las válvulas AV cerradas. Por lo tanto, tan pronto como termina la sístole y las presiones ventriculares caen nuevamente a sus valores diastólicos bajos, las presiones moderadamente aumentadas que se han desarrollado en las aurículas durante la sístole ventricular empujan inmediatamente las válvulas AV para abrirlas y permiten que la sangre fluya rápidamente hacia los ventrículos. como lo muestra el aumento de la izquierda*curva de volumen ventricular* en **Figura 9-8.**. Este período se llama*período de llenado rápido de los ventrículos.*

En un corazón sano, el período de llenado rápido dura aproximadamente el primer tercio de la diástole. Durante el tercio medio de la diástole, normalmente solo una pequeña cantidad de sangre fluye hacia los ventrículos. Ésta es sangre que continúa vaciando hacia las aurículas desde las venas y pasa a través de las aurículas directamente hacia los ventrículos. Durante el último tercio de la diástole, las aurículas se contraen y dan un impulso adicional al flujo de sangre hacia los ventrículos. Este mecanismo representa aproximadamente el 20% del llenado de los ventrículos durante cada ciclo cardíaco.

Los ventrículos se endurecen con el envejecimiento o enfermedades que causan fibrosis cardíaca, como hipertensión arterial o diabetes mellitus. Esto hace que menos sangre llene los ventrículos en la primera parte de la diástole y requiere más volumen (precarga; se comenta más adelante) o más llenado de la contracción auricular posterior para mantener un gasto cardíaco adecuado.

Salida de sangre de los ventrículos durante la sístole

Período de contracción isovolumétrica (isométrica). Inmediatamente después de que comience la contracción ventricular, la presión ventricular aumenta abruptamente, como se muestra en **Figura 9-8.**, provocando el cierre de las válvulas AV. Luego, se requieren de 0,02 a 0,03 segundos adicionales para que el ventrículo acumule suficiente presión para empujar las válvulas semilunares (aórtica y pulmonar) para que se abran contra las presiones en la aorta y la arteria pulmonar. Por lo tanto, durante este período, se produce una contracción en los ventrículos, pero no se produce ningún vaciamiento. Este período se llama período de*isovolumétrico* o *contracción isométrica*, lo que significa que la tensión del músculo cardíaco aumenta pero que se produce poco o ningún acortamiento de las fibras musculares.

Período de eyección. Cuando la presión del ventrículo izquierdo aumenta ligeramente por encima de 80 mm Hg (y la presión del ventrículo derecho aumenta ligeramente por encima de 8 mm Hg), las presiones ventriculares empujan las válvulas semilunares para abrirlas. Inmediatamente, la sangre se expulsa de los ventrículos hacia la aorta y la arteria pulmonar. Aproximadamente el 60% de la sangre de los ventrículos al final de la diástole se expulsa durante la sístole; aproximadamente el 70% de esta porción fluye durante el primer tercio del período de expulsión, y el 30% restante se vacía durante los siguientes dos tercios. Por lo tanto, el primer tercio se llama*período de expulsión rápida*, y los dos últimos tercios se denominan *período de eyección lenta.*

Período de relajación isovolumétrica (isométrica). Al final de la sístole, la relajación ventricular comienza repentinamente, permitiendo que tanto el derecho como el izquierdo *presiones intraventriculares* para disminuir rápidamente. Las presiones elevadas en las arterias grandes distendidas que se acaban de llenar con sangre de los ventrículos contraídos empujan inmediatamente la sangre hacia los ventrículos, lo que hace que las válvulas aórtica y pulmonar se cierren de golpe. Durante otros 0.03 a 0.06 segundos, el músculo ventricular continúa relajándose, aunque el volumen ventricular no cambia, dando lugar al período de*isovolumétrico* o *relajación isométrica.* Durante este período, las presiones intraventriculares disminuyen rápidamente a sus niveles diastólicos bajos. Luego, las válvulas AV se abren para comenzar un nuevo ciclo de bombeo ventricular.

Volumen telediastólico, volumen telesistólico y volumen sistólico de salida. Durante la diástole, el llenado normal de los ventrículos aumenta el volumen de cada ventrículo a aproximadamente 110 a 120 ml. Este volumen se llama*volumen telediastólico*. Luego, a medida que los ventrículos se vacían durante la sístole, el volumen disminuye en unos 70 ml, lo que se denomina*Salida de volumen sistólico.* El volumen restante en cada ventrículo, alrededor de 40 a 50 ml, se llama *Volumen telesistólico.* La fracción del volumen telediastólico que se expulsa se llama *fracción de eyección,* normalmente igual a aproximadamente 0,6 (o 60%). El porcentaje de la fracción de eyección se usa a menudo clínicamente para evaluar la capacidad sistólica cardíaca (bombeo).

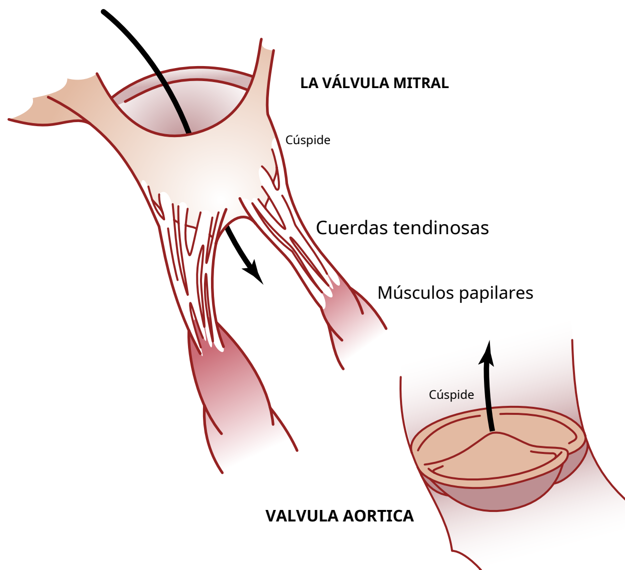


Figura 9-9. Válvulas mitral y aórtica (las válvulas del ventrículo izquierdo).

Cuando el corazón se contrae fuertemente, el volumen telesistólico puede disminuir a tan solo 10 a 20 ml. Por el contrario, cuando grandes cantidades de sangre fluyen hacia los ventrículos durante la diástole, los volúmenes telediastólicos ventriculares pueden llegar a ser de 150 a 180 ml en el corazón sano. Al aumentar tanto el volumen telediastólico como al disminuir el volumen telediastólico, la producción de volumen sistólico puede aumentarse a más del doble de lo normal.

LAS VÁLVULAS CORAZÓNICAS PREVENEN EL RETROCESO DE SANGRE DURANTE EL SISTEMA

Válvulas atrioventriculares. los *Válvulas AV* (es decir, el *tricúspide* y *válvulas mitrales*) previenen el reflujo de sangre de los ventrículos a las aurículas durante la sístole, y la *Válvulas semilunares* (es decir, el *aórtico* y *válvulas de la arteria pulmonar*) previenen el reflujo de la aorta y las arterias pulmonares hacia los ventrículos durante la diástole. Estas válvulas, mostradas en **Figura 9-9.** para el ventrículo izquierdo, cerrar y abrir *pasivamente.* Es decir, se cierran cuando un gradiente de presión hacia atrás empuja la sangre hacia atrás, y se abren cuando un gradiente de presión hacia adelante fuerza a la sangre hacia adelante. Por razones anatómicas, las válvulas AV delgadas no requieren casi ningún reflujo para provocar el cierre, mientras que las válvulas semilunares, mucho más pesadas, requieren un reflujo bastante rápido durante unos pocos milisegundos.

Función de los músculos papilares. **Figura 9-9.** también muestra los músculos papilares que se unen a las paletas de las válvulas AV por *cuerdas tendinosas.* Los músculos papilares se contraen cuando las paredes ventriculares se contraen pero, al contrario de lo que podría esperarse, *no* ayudar a que las válvulas se cierren. En cambio, tiran de las paletas de las válvulas hacia adentro, hacia los ventrículos para evitar que se abulten demasiado hacia atrás, hacia las aurículas, durante la contracción ventricular. Si una cuerda tendina se rompe o si uno de los músculos papilares se paraliza debido a un nivel bajo de sangre flujo de un infarto de miocardio, la válvula sobresale mucho hacia atrás durante la contracción ventricular, a veces tanto que tiene fugas severas y da como resultado una incapacidad cardíaca grave o incluso letal.

Válvulas de la arteria aórtica y pulmonar. Las válvulas semilunares de la arteria aórtica y pulmonar funcionan de manera bastante diferente a las válvulas AV. Primero, las altas presiones en las arterias al final de la sístole hacen que las válvulas semilunares se cierren de golpe, en contraste con el cierre mucho más suave de las válvulas AV. En segundo lugar, debido a las aberturas más pequeñas, la velocidad de eyección de sangre a través de las válvulas aórtica y pulmonar es mucho mayor que a través de las válvulas AV mucho más grandes. Además, debido al cierre rápido y la expulsión rápida, los bordes de las válvulas aórtica y pulmonar están sujetos a una abrasión mecánica mucho mayor que las válvulas AV. Finalmente, las válvulas AV están sostenidas por las cuerdas tendinosas, lo que no es cierto para las válvulas semilunares. Es obvio por la anatomía de las válvulas aórtica y pulmonar (como se muestra para la válvula aórtica en la parte inferior de**Figura 9-9.**) que deben estar construidos con un tejido fibroso especialmente fuerte, pero muy flexible, para resistir las tensiones físicas adicionales.

CURVA DE PRESION AORTICA

Cuando el ventrículo izquierdo se contrae, la presión ventricular aumenta rápidamente hasta que se abre la válvula aórtica. Luego, después de que se abre la válvula, la presión en el ventrículo aumenta mucho menos rápidamente, como se muestra en**Figura 9-7.**, porque la sangre fluye inmediatamente desde el ventrículo hacia la aorta y luego hacia las arterias de distribución sistémica.

La entrada de sangre en las arterias durante la sístole hace que las paredes de estas arterias se estiren y la presión aumente hasta aproximadamente 120 mm Hg. Luego, al final de la sístole, después de que el ventrículo izquierdo deja de expulsar sangre y la válvula aórtica se cierra, las paredes elásticas de las arterias mantienen una presión alta en las arterias, incluso durante la diástole.

Un *incisura* ocurre en la curva de presión aórtica cuando la válvula aórtica se cierra. Esto es causado por un breve período de reflujo de sangre inmediatamente antes del cierre de la válvula, seguido por el cese repentino del reflujo.

Una vez que se cierra la válvula aórtica, la presión en la aorta disminuye lentamente durante la diástole porque la sangre almacenada en las arterias elásticas distendidas fluye continuamente a través de los vasos periféricos de regreso a las venas. Antes de que el ventrículo se contraiga nuevamente, la presión aórtica por lo general ha caído a aproximadamente 80 mm Hg (presión diastólica), que es dos tercios de la presión máxima de 120 mm Hg (presión sistólica) que ocurre en la aorta durante la contracción ventricular.

Las curvas de presión en el *ventrículo derecho* y *arteria pulmonar* son similares a los de la aorta, excepto que las presiones son sólo alrededor de una sexta parte de las grandes, como se analiza en Capítulo 14.

Relación de los sonidos cardíacos con el bombeo cardíaco

Al escuchar el corazón con un estetoscopio, uno no escucha la apertura de las válvulas porque este es un proceso relativamente lento que normalmente no hace ruido. Sin embargo, cuando las válvulas se cierran, las paletas de las válvulas y los fluidos circundantes vibran bajo la influencia de cambios repentinos de presión, emitiendo un sonido que viaja en todas direcciones a través del pecho.

Cuando los ventrículos se contraen, primero se escucha un sonido causado por el cierre de las válvulas AV. El tono de vibración es bajo y relativamente duradero y se conoce como el*primer ruido cardíaco (S1).* Cuando las válvulas aórtica y pulmonar se cierran al final de la sístole, se escucha un chasquido rápido porque estas válvulas se cierran rápidamente y el entorno vibra durante un breve período. Este sonido se llama*segundo ruido cardíaco (S2).* Las causas precisas de los ruidos cardíacos se discuten con más detalle enCapitulo 23 en relación a escuchar los sonidos con el estetoscopio.

Salida de trabajo del corazón

los *salida de trabajo de carrera* del corazón es la cantidad de energía que el corazón convierte para trabajar durante cada latido mientras bombea sangre a las arterias. La producción de trabajo del corazón se presenta en dos formas. Primero, la mayor proporción se usa para mover la sangre de las venas de baja presión a las arterias de alta presión. Se llama*trabajo volumen-presión* o *trabajo externo.* En segundo lugar, una pequeña proporción de la energía se utiliza para acelerar la sangre a su velocidad de eyección a través de las válvulas aórtica y pulmonar, que es la *energía cinética del flujo sanguíneo* componente de la producción de trabajo.

La producción de trabajo externo del ventrículo derecho es normalmente alrededor de una sexta parte de la producción de trabajo del ventrículo izquierdo debido a la diferencia de seis veces en las presiones sistólicas bombeadas por los dos ventrículos. La producción de trabajo adicional de cada ventrículo requerida para crear la energía cinética del flujo sanguíneo es proporcional a la masa de sangre expulsada multiplicada por el cuadrado de la velocidad de expulsión.

Por lo general, la producción de trabajo del ventrículo izquierdo requerida para crear la energía cinética del flujo sanguíneo es solo alrededor del 1% de la producción de trabajo total del ventrículo y, por lo tanto, se ignora en el cálculo de la producción de trabajo total por carrera. Sin embargo, en ciertas condiciones anormales, como la estenosis aórtica, en la que la sangre fluye con gran velocidad a través de la válvula estenosada, puede ser necesario más del 50% del trabajo total para crear la energía cinética del flujo sanguíneo.

ANÁLISIS GRÁFICO DE BOMBEO VENTRICULAR

Figura 9-10 muestra un diagrama que es especialmente útil para explicar la mecánica de bombeo del *izquierda* ventrículo. Los componentes más importantes del diagrama son las dos curvas etiquetadas como "presión diastólica" y "presión sistólica". Estas curvas son curvas de volumen-presión.

La curva de presión diastólica se determina llenando el corazón con volúmenes de sangre progresivamente mayores y luego midiendo la presión diastólica inmediatamente antes de que ocurra la contracción ventricular, que es la *presión telediastólica* del ventrículo.

La curva de presión sistólica se determina registrando la presión sistólica alcanzada durante la contracción ventricular en cada volumen de llenado.

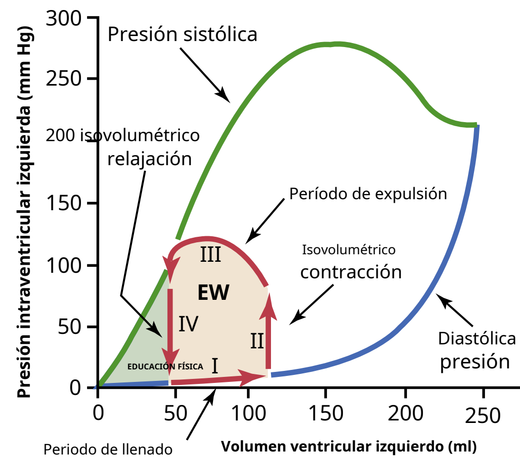


Figura 9-10. Relación entre el volumen del ventrículo izquierdo y la presión intraventricular durante la diástole y la sístole. También mostrado por el *líneas rojas* es el "diagrama de volumen-presión", que demuestra los cambios en el volumen y la presión intraventricular durante el ciclo cardíaco normal. EW, trabajo externo neto; PE, energía potencial.

Hasta que el volumen del ventrículo que no se contrae se eleva por encima de aproximadamente 150 ml, la presión diastólica no aumenta mucho. Por lo tanto, hasta este volumen, la sangre puede fluir fácilmente hacia el ventrículo desde la aurícula. Por encima de 150 ml, la presión diastólica ventricular aumenta rápidamente, en parte debido al tejido fibroso del corazón que no se estirará más, y en parte porque el pericardio que rodea al corazón se llena casi hasta su límite.

Durante la contracción ventricular, la presión sistólica aumenta, incluso con volúmenes ventriculares bajos, y alcanza un máximo con un volumen ventricular de 150 a 170 ml. Luego, a medida que aumenta el volumen, la presión sistólica en realidad disminuye en algunas condiciones, como lo demuestra la curva de presión sistólica descendente en**Figura 9-10**. Esto ocurre porque a estos grandes volúmenes, los filamentos de actina y miosina de las fibras del músculo cardíaco se separan lo suficiente como para que la fuerza de cada contracción de las fibras cardíacas sea menos que óptima.

Nótese especialmente en la figura que la presión sistólica máxima para el normal *izquierda* ventrículo está entre 250 y 300 mmHg, pero esto varía ampliamente con la fuerza cardíaca de cada persona y el grado de estimulación cardíaca por los nervios cardíacos. Para lo normal*Derecha* ventrículo, la presión sistólica máxima está entre 60 y 80 mmHg.

Diagrama de volumen-presión durante el ciclo cardíaco; Rendimiento de trabajo cardíaco. Las líneas rojas en **Figura 9-10** formar un bucle llamado *diagrama de volumen-presión* del ciclo cardíaco para el funcionamiento normal del *izquierda* ventrículo. Se muestra una versión más detallada de este bucle en**Figura 9-11** . Está dividido en cuatro fases.

Fase I: Periodo de llenado. La fase I en el diagrama de volumen-presión comienza con un volumen ventricular de aproximadamente 50 ml y una presión diastólica de 2 a 3 mm Hg. La cantidad de sangre que permanece en el ventrículo después del latido anterior, 50 ml, se denomina*volumen telesistólico*. A medida que la sangre venosa fluye hacia el ventrículo desde el

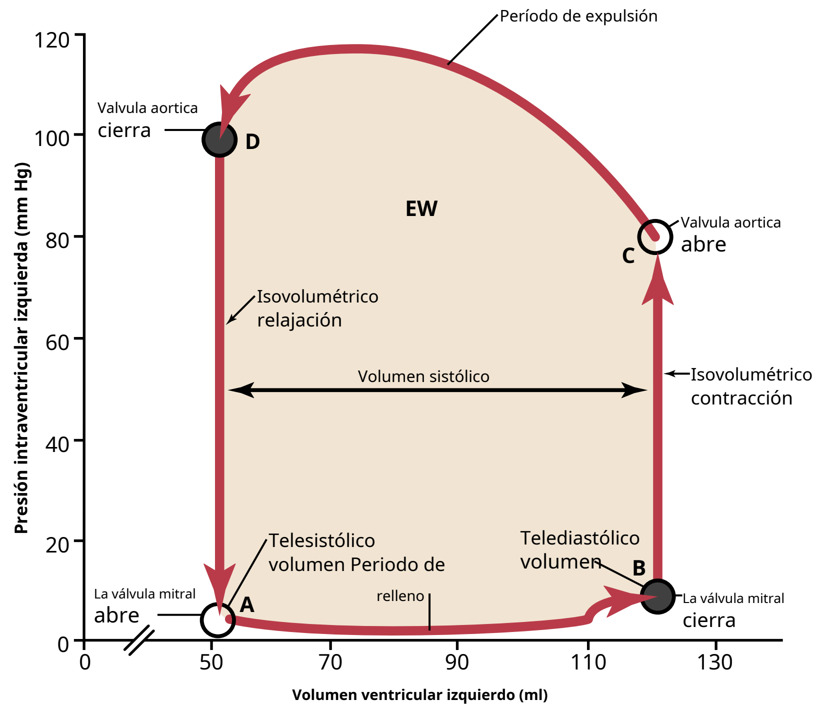


Figura 9-11. El diagrama de volumen-presión que muestra cambios en el volumen y la presión intraventricular durante un solo ciclo cardíaco (*línea roja*). los*Area sombreada* representa la producción neta de trabajo externo (EW) del ventrículo izquierdo durante el ciclo cardíaco.

aurícula izquierda, el volumen ventricular normalmente aumenta a unos 120 ml, llamado *volumen telediastólico*, un aumento de 70 ml. Por lo tanto, el diagrama de volumen-presión durante la fase I se extiende a lo largo de la línea en**Figura 9-10** etiquetados como "I" y desde el punto A hasta el punto B en **Figura 9-11**, aumentando el volumen a 120 ml y aumentando la presión diastólica a aproximadamente 5 a 7 mmHg.

Fase II: Período de contracción isovolumétrica. Durante la contracción isovolumétrica, el volumen del ventrículo no cambia porque todas las válvulas están cerradas. Sin embargo, la presión dentro del ventrículo aumenta para igualar la presión en la aorta, a un valor de presión de aproximadamente 80 mm Hg, como se muestra en el punto C (ver**Figura 9-11**).

Fase III: Periodo de eyección. Durante la expulsión, la presión sistólica aumenta aún más debido a una mayor contracción del ventrículo. Al mismo tiempo, el volumen del ventrículo disminuye porque la válvula aórtica se ha abierto y la sangre fluye desde el ventrículo hacia la aorta. Por lo tanto, en**Figura 9-10**, la curva etiquetada como "III" o "período de eyección", traza los cambios en el volumen y la presión sistólica durante este período de eyección.

Fase IV: Período de Relajación Isovolumétrica. Al final del período de expulsión (punto D, **Figura 9-11**), la válvula aórtica se cierra y la presión ventricular vuelve al nivel de presión diastólica. La línea etiquetada como "IV" (**Figura 9-10**) rastrea esta disminución de la presión intraventricular sin ningún cambio de volumen. Por lo tanto, el ventrículo vuelve a su punto de partida, quedando alrededor de 50 ml de sangre en el ventrículo a una presión auricular de 2 a 3 mmHg.

El área subtendida por este diagrama de volumen-presión funcional (el área sombreada, etiquetada como "EW") representa el *producción neta de trabajo externo* del ventrículo durante su ciclo de contracción. En estudios experimentales de cardiología contracción, este diagrama se utiliza para calcular el gasto de trabajo cardíaco.

Cuando el corazón bombea grandes cantidades de sangre, el área del diagrama de trabajo se vuelve mucho más grande. Es decir, se extiende mucho hacia la derecha porque el ventrículo se llena con más sangre durante la diástole, aumenta mucho más porque el ventrículo se contrae con mayor presión y, por lo general, se extiende más hacia la izquierda porque el ventrículo se contrae a un volumen menor, especialmente si el ventrículo es estimulado para aumentar la actividad por el sistema nervioso simpático.

Conceptos de precarga y poscarga. Al evaluar las propiedades contráctiles del músculo, es importante especificar el grado de tensión en el músculo cuando comienza a contraerse, llamado *precarga* y para especificar la carga contra la cual el músculo ejerce su fuerza contráctil, llamada *poscarga*.

Para la contracción cardíaca, el *precarga* Por lo general, se considera que es la presión telediastólica cuando el ventrículo se ha llenado. los*poscarga* del ventrículo es la presión en la aorta que sale del ventrículo. En**Figura 9-10**, esto corresponde a la presión sistólica descrita por la curva de fase III del diagrama de volumen-presión. (A veces, la poscarga se considera vagamente como la resistencia en la circulación en lugar de la presión).

La importancia de los conceptos de precarga y poscarga es que en muchos estados funcionales anormales del corazón o la circulación, la presión durante el llenado del ventrículo (la precarga), la presión arterial contra la cual el ventrículo debe contraerse (la poscarga), o ambas se alteran de normal a un grado severo.

Energía química necesaria para la contracción cardíaca: utilización de oxígeno por el corazón

El músculo cardíaco, como el músculo esquelético, utiliza energía química para realizar el trabajo de contracción. Aproximadamente entre el 70% y el 90% de esta energía se deriva normalmente del metabolismo oxidativo de los ácidos grasos, y entre el 10% y el 30% proviene de otros nutrientes, especialmente glucosa y lactato. Por lo tanto, la tasa de consumo de oxígeno por parte del corazón es una excelente medida de la energía química liberada mientras el corazón realiza su trabajo. Las diferentes reacciones químicas que liberan esta energía se analizan en los capítulos 68 y 69.

Los estudios experimentales han demostrado que el consumo de oxígeno del corazón y la energía química gastada durante la contracción están directamente relacionados con el área sombreada total en **Figura 9-10**. Esta porción sombreada consta de la*trabajo externo* (EW), como se explicó anteriormente, y una porción adicional llamada *energía potencial,* etiquetado como "PE". La energía potencial representa un trabajo adicional que podría lograrse mediante la contracción del ventrículo si el ventrículo pudiera vaciar completamente toda la sangre en su cámara con cada contracción.

También se ha demostrado que el consumo de oxígeno es casi proporcional al *tensión* que ocurre en el músculo cardíaco durante la contracción multiplicado por el *Duración del tiempo* que la contracción persiste; esto se llama el*índice de tensión-tiempo*. Según la ley de Laplace, la tensión de la pared ventricular (T) está relacionada con la presión del ventrículo izquierdo (P) y el radio (r): $T = P \times r$.

Debido a que la tensión es alta cuando la presión sistólica (y, por lo tanto, la presión del ventrículo izquierdo) es alta, se utiliza correspondientemente más oxígeno. Cuando la presión sistólica está crónicamente elevada, el estrés de la pared y la carga de trabajo cardíaca también aumentan, lo que induce un engrosamiento de las paredes del ventrículo izquierdo, lo que puede reducir el radio de la cámara ventricular (hipertrofia concéntrica) y aliviar al menos parcialmente el aumento de la tensión de la pared. Además, se gasta mucha más energía química, incluso a presiones sistólicas normales, cuando el ventrículo está dilatado anormalmente (hipertrofia excéntrica) porque la tensión del músculo cardíaco durante la contracción es proporcional a la presión multiplicada por el radio del ventrículo. Esto se vuelve especialmente importante en la insuficiencia cardíaca cuando el ventrículo cardíaco está dilatado y, paradójicamente,

Eficiencia cardiaca. Durante la contracción del músculo cardíaco, la mayor parte de la energía química gastada se convierte en *calor,* y una porción mucho más pequeña se convierte en *salida de trabajo*. *Eficiencia cardiaca* es la relación entre la producción de trabajo y la energía química total utilizada para realizar el trabajo. La eficiencia máxima del corazón normal está entre el 20% y el 25%. En personas con insuficiencia cardíaca, esta eficiencia puede disminuir hasta un 5%.

REGULACIÓN DEL BOMBEO CARDÍACO

Cuando una persona está en reposo, el corazón bombea solo de 4 a 6 litros de sangre por minuto. Durante el ejercicio intenso, el corazón puede bombear de cuatro a siete veces esta cantidad. Los mecanismos básicos para regular el bombeo cardíaco son los siguientes: (1) regulación intrínseca del bombeo cardíaco en respuesta a cambios en el volumen de sangre que fluye hacia el corazón; y (2) control de la frecuencia cardíaca y la fuerza cardíaca por parte del sistema nervioso autónomo.

REGULACIÓN INTRÍNSECA DEL BOMBEO CARDÍACO: EL MECANISMO DE FRANK-STARLING

En Capítulo 20, aprenderemos que en la mayoría de las condiciones, la cantidad de sangre bombeada por el corazón cada minuto normalmente está determinada casi en su totalidad por la tasa de flujo de sangre al corazón desde las venas, que se llama *el retorno venoso.* Es decir, cada tejido periférico del cuerpo controla su propio flujo sanguíneo local, y todos los flujos de tejido local se combinan y regresan a través de las venas a la aurícula derecha. El corazón, a su vez, bombea automáticamente esta sangre entrante a las arterias para que pueda fluir alrededor del circuito nuevamente.

Esta capacidad intrínseca del corazón para adaptarse a volúmenes crecientes de sangre que fluye se llama *Mecanismo del corazón de Frank-Starling,* nombrado en honor a Otto Frank y Ernest Starling, dos grandes fisiólogos. Básicamente, el mecanismo de Frank-Starling significa que cuanto más se estira el músculo cardíaco durante el llenado, mayor es la fuerza de contracción y mayor es la cantidad de sangre bombeada hacia la aorta. O dicho de otra manera: *dentro de los límites fisiológicos, el corazón bombea toda la sangre que vuelve a él a través de las venas.*

¿Cuál es la explicación del mecanismo de Frank-Starling?
Cuando una cantidad adicional de sangre fluye hacia los ventrículos, el músculo cardíaco se estira a una longitud mayor. Este estiramiento hace que el músculo se contraiga con mayor fuerza porque los filamentos de actina y miosina se llevan a un grado más cercano al óptimo de superposición para la generación de fuerza. Por lo tanto, el ventrículo, debido a su mayor bombeo, bombea automáticamente la sangre extra a las arterias. Esta capacidad del músculo estirado, hasta una longitud óptima, para contraerse con una mayor producción de trabajo es característica de todo músculo estriado, como se explica enCapítulo 6, y no es simplemente una característica del músculo cardíaco.

Además del importante efecto de alargar el músculo cardíaco, otro factor aumenta el bombeo cardíaco cuando aumenta su volumen. El estiramiento de la pared auricular derecha aumenta directamente la frecuencia cardíaca entre un 10% y un 20%, lo que también ayuda a aumentar la cantidad de sangre bombeada cada minuto, aunque su contribución es mucho menor que la del mecanismo de Frank-Starling. Como se discutió enCapítulo 18, el estiramiento de la aurícula también activa los receptores de estiramiento y un reflejo nervioso, el *Reflejo de Bainbridge*, que se transmite por el nervio vago y puede aumentar la frecuencia cardíaca entre un 40% y un 60% adicional.

Curvas de función ventricular

Una de las mejores formas de expresar la capacidad funcional de los ventrículos para bombear sangre es *curvas de función ventricular.* **Figura 9-12** muestra un tipo de función ventricular

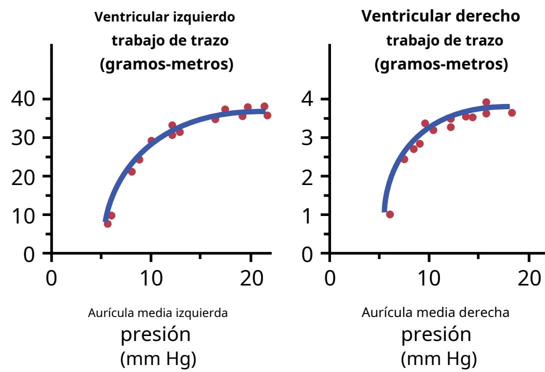


Figura 9-12. Curvas de función ventricular izquierda y derecha registradas de perros, que representan *rendimiento de trabajo de la carrera ventricular* en función de las presiones auriculares medias izquierda y derecha. *(Datos de Sarnoff SJ: contractilidad miocárdica descrita por las curvas de función ventricular. Physiol Rev 35: 107, 1955.)*

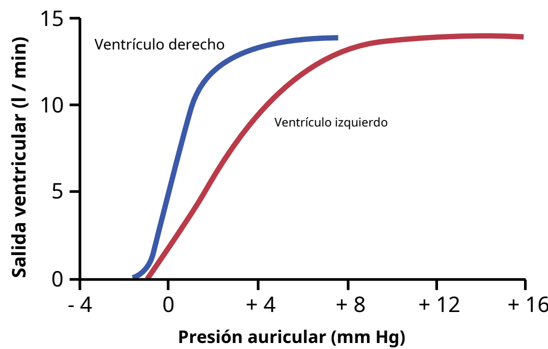


Figura 9-13. Aproximadamente normal derecha e izquierda *curvas de salida de volumen ventricular* para el corazón humano normal en reposo extrapolado de datos obtenidos en perros y datos de seres humanos.

curva llamada *curva de salida del trabajo de carrera.* Tenga en cuenta que a medida que aumenta la presión auricular para cada lado del corazón, la producción de trabajo de carrera para ese lado aumenta hasta que alcanza el límite de la capacidad de bombeo del ventrículo.

Figura 9-13 muestra otro tipo de curva de función ventricular llamada *curva de salida de volumen ventricular.* Las dos curvas de esta figura representan la función de los dos ventrículos del corazón humano según datos extrapolados de estudios experimentales con animales. A medida que aumentan las presiones de las aurículas derecha e izquierda, también aumentan las salidas de volumen ventricular respectivas por minuto.

Por lo tanto, *curvas de función ventricular* son otra forma de expresar el mecanismo Frank-Starling del corazón. Es decir, a medida que los ventrículos se llenan en respuesta a presiones auriculares más altas, cada volumen ventricular y la fuerza de la contracción del músculo cardíaco aumentan, lo que hace que el corazón bombee mayores cantidades de sangre hacia las arterias.

Control del corazón por los nervios simpático y parasimpático

La eficacia de bombeo del corazón también está controlada por el *simpático* y *parasimpático (vago)* nervios, que irrigan abundantemente al corazón, como se muestra en Figura 9-14. Para niveles dados de presión auricular, la cantidad de sangre bombeada cada minuto *(salida cardíaca)* a menudo puede ser

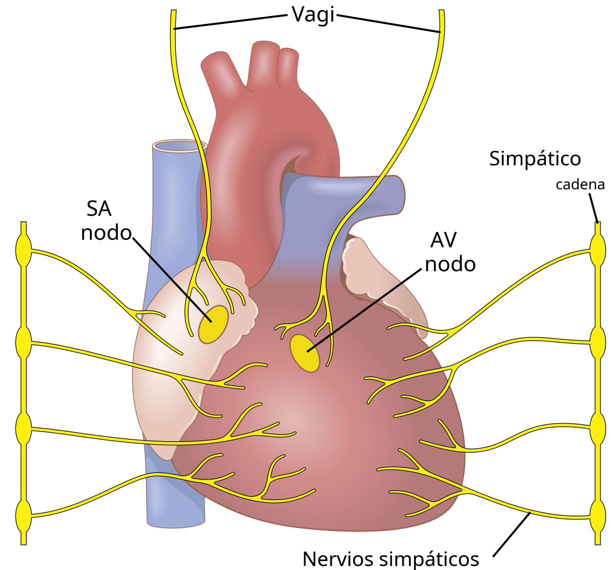


Figura 9-14. Cardíaco *simpático* y *parasimpático* nervios (Los nervios vagos que van al corazón son nervios parasimpáticos). AV, Atrioventricular; SA, sinoauricular.

aumentado más del 100% por estimulación simpática. Por el contrario, la producción se puede reducir a casi cero mediante la estimulación vagal (parasimpática).

Mecanismos de excitación del corazón por los nervios simpáticos. La estimulación simpática fuerte puede aumentar la frecuencia cardíaca en humanos adultos jóvenes desde la frecuencia normal de 70 latidos / min hasta 180 a 200 latidos / min y, en raras ocasiones, incluso 250 latidos / min. Además, la estimulación simpática puede duplicar la fuerza de la contracción del corazón, aumentando así el volumen de sangre bombeada y aumentando la presión de eyección. Por lo tanto, la estimulación simpática a menudo puede aumentar el gasto cardíaco máximo hasta dos o tres veces, además del aumento del gasto causado por el mecanismo de Frank-Starling ya comentado.

En cambio, *inhibición* de los nervios simpáticos al corazón puede disminuir el bombeo cardíaco en un grado moderado. En condiciones normales, las fibras nerviosas simpáticas que van al corazón se descargan continuamente a un ritmo lento que mantiene el bombeo aproximadamente un 30% por encima del que se produce sin estimulación simpática. Por lo tanto, cuando la actividad del sistema nervioso simpático se deprime por debajo de lo normal, tanto la frecuencia cardíaca como la fuerza de la contracción del músculo ventricular disminuyen, disminuyendo así el nivel de bombeo cardíaco hasta en un 30% por debajo de lo normal.

La estimulación parasimpática (vagal) reduce la frecuencia cardíaca y la fuerza de la contracción. La fuerte estimulación de las fibras nerviosas parasimpáticas en los nervios vagos del corazón puede detener los latidos del corazón durante unos segundos, pero luego el corazón generalmente "escapa" y late a una frecuencia de 20 a 40 latidos / min mientras continúe la estimulación parasimpática. . Además, la estimulación vagal fuerte puede disminuir la fuerza de la contracción del músculo cardíaco entre un 20% y un 30%.

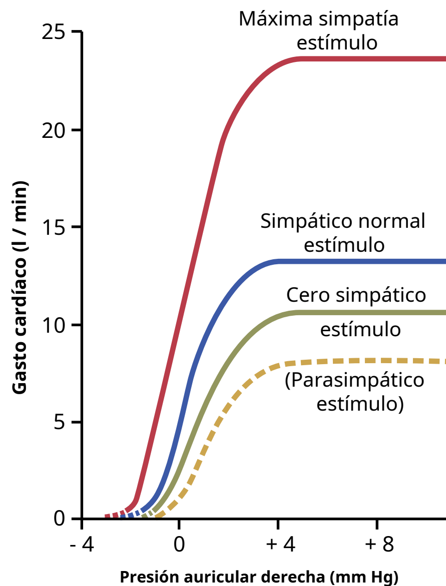


Figura 9-15. Efecto sobre la curva de gasto cardíaco de diferentes grados de estimulación simpática o parasimpática.

Las fibras vagales se distribuyen principalmente a las aurículas y no mucho a los ventrículos, donde se produce la contracción de potencia del corazón. Esta distribución explica por qué el efecto de la estimulación vagal es principalmente disminuir la frecuencia cardíaca en lugar de disminuir en gran medida la fuerza de la contracción cardíaca. Sin embargo, la gran disminución de la frecuencia cardíaca, combinada con una leve disminución de la fuerza de la contracción cardíaca, puede disminuir el bombeo ventricular en un 50% o más.

Efecto de la estimulación simpática o parasimpática sobre la curva de función cardíaca. **Figura 9-15** muestra cuatro curvas de función cardíaca. Estas curvas son similares a las curvas de función ventricular de**Figura 9-13**. Sin embargo, representan la función de todo el corazón en lugar de la de un solo ventrículo. Muestran la relación entre la presión de la aurícula derecha a la entrada del corazón derecho y el gasto cardíaco del ventrículo izquierdo a la aorta.

Las curvas de **Figura 9-15** demuestran que a cualquier presión auricular derecha dada, el gasto cardíaco aumenta durante el aumento de la estimulación simpática y disminuye durante el aumento de la estimulación parasimpática. Estos cambios en la producción causados por la estimulación del sistema nervioso autónomo son el resultado de *cambios en la frecuencia cardíaca* y de *cambios en la fuerza contráctil del corazón.*

EFECTO DE LOS IONES DE POTASIO Y CALCIO SOBRE LA FUNCIÓN DEL CORAZÓN

En nuestra discusión de los potenciales de membrana en Capítulo 5, señalamos que los iones de potasio tienen un efecto marcado sobre los potenciales de membrana, y en Capítulo 6 notamos que los iones de calcio juegan un papel especialmente importante en la activación del proceso contráctil del músculo. Por tanto, no es de extrañar que las concentraciones de cada uno de estos dos iones en los fluidos extracelulares tienen efectos importantes sobre el bombeo cardíaco.

Efecto de los iones de potasio. El exceso de potasio en los fluidos extracelulares hace que el corazón se dilate y se vuelva flácido y también ralentiza la frecuencia cardíaca. Grandes cantidades de potasio también pueden bloquear la conducción del impulso cardíaco desde las aurículas hasta los ventrículos a través del haz AV. La elevación de la concentración de potasio a solo 8 a 12 mEq / L (dos o tres veces el valor normal) puede causar debilidad severa del corazón, ritmo anormal y muerte.

Estos efectos resultan en parte del hecho de que una alta concentración de potasio en los fluidos extracelulares disminuye el potencial de membrana en reposo en las fibras del músculo cardíaco, como se explica en Capítulo 5. Es decir, una alta concentración de potasio en el líquido extracelular despolariza parcialmente la membrana celular, lo que hace que el potencial de membrana sea menos negativo. A medida que disminuye el potencial de membrana, la intensidad del potencial de acción también disminuye, lo que debilita progresivamente la contracción del corazón.

Efecto de los iones de calcio. El exceso de iones de calcio causa efectos casi exactamente opuestos a los de los iones de potasio, lo que hace que el corazón se mueva hacia una contracción espástica. Este efecto es causado por un efecto directo de los iones de calcio para iniciar el proceso contráctil cardíaco, como se explicó anteriormente en este capítulo.

Por el contrario, la deficiencia de iones de calcio causa debilidad cardíaca, similar al efecto del potasio alto. Afortunadamente, los niveles de iones de calcio en la sangre normalmente están regulados dentro de un rango muy estrecho. Por lo tanto, los efectos cardíacos de las concentraciones anormales de calcio rara vez son motivo de preocupación clínica.

EFECTO DE LA TEMPERATURA SOBRE LA FUNCIÓN DEL CORAZÓN

El aumento de la temperatura corporal, como el que ocurre durante la fiebre, aumenta enormemente la frecuencia cardíaca, a veces hasta duplicar la frecuencia normal. La disminución de la temperatura disminuye en gran medida la frecuencia cardíaca, que puede descender a unos pocos latidos por minuto cuando una persona está cerca de la muerte por hipotermia en el rango de temperatura corporal de 60 ° a 70 ° F (15,5 ° a 21 ° C). Es de suponer que estos efectos se deben al hecho de que el calor aumenta la permeabilidad de la membrana del músculo cardíaco a los iones que controlan la frecuencia cardíaca, lo que acelera el proceso de autoexcitación.

Fuerza contráctil El aumento de temperatura del corazón a menudo se ve reforzado temporalmente por un aumento moderado de la temperatura, como el que ocurre durante el ejercicio corporal, pero la elevación prolongada de la temperatura agota los sistemas metabólicos del corazón y finalmente causa debilidad. Por lo tanto, la función cardíaca óptima depende en gran medida del control adecuado de la temperatura corporal mediante los mecanismos de control explicados enCapítulo 74.

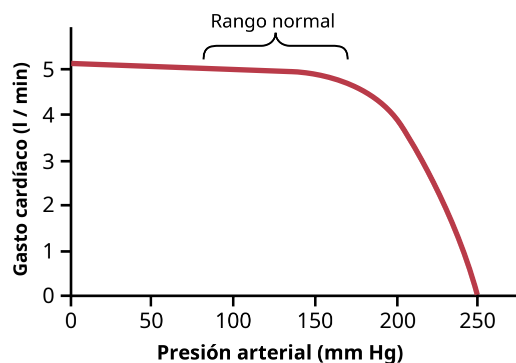


Figura 9-16. Constancia del gasto cardíaco hasta un nivel de presión de 160 mm Hg. Solo cuando la presión arterial se eleva por encima de este límite normal, el aumento de la carga de presión hace que el gasto cardíaco disminuya significativamente.

AUMENTAR LA CARGA DE PRESIÓN ARTERIAL (HASTA UN LÍMITE) NO DISMINUYE LA SALIDA CARDÍACA

Nota en **Figura 9-16** que el aumento de la presión arterial en la aorta no disminuye el gasto cardíaco hasta que la presión arterial media se eleva por encima de aproximadamente 160 mm Hg. En otras palabras, durante la función cardíaca normal a presiones arteriales sistólicas normales (80-140 mm Hg), el gasto cardíaco está determinado casi por completo por la facilidad del flujo sanguíneo a través de los tejidos del cuerpo, que a su vez controla *el retorno venoso* de sangre al corazón. Este mecanismo es el tema principal deCapítulo 20.

Bibliografía

Bell V, Mitchell GF: Influencia de la función vascular y la hemodinámica pulsátil en la función cardíaca. Curr Hypertens Rep 17: 580, 2015. Bertero E, Maack C: Señalización de calcio y especies reactivas de oxígeno en mitocondrias. Circ Res 122: 1460, 2018

Cingolani HE, Pérez NG, Cingolani OH, Ennis IL: El efecto Anrep: 100 años después. Am J Physiol Heart Circ Physiol 304: H175, 2013.

Dewenter M, von der Lieth A, Katus HA, Backs J: Señalización de calcio y regulación transcripcional en cardiomiocitos. Circ Res 121: 1000, 2017.

Doenst T, Nguyen TD, Abel ED: metabolismo cardíaco en la insuficiencia cardíaca: implicaciones más allá de la producción de ATP. Circ Res 113: 709, 2013. Eisner DA, Caldwell JL, Kistamás K, Trafford AW: Calcio y acoplamiento excitación-contracción en el corazón. Circ Res 121: 181, 2017.

Finkel T, Menazza S, Holmström KM, et al: Los entresijos del calcio mitocondrial. Circ Res 116: 1810, 2015.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: fisiología circulatoria: gasto cardíaco y su regulación, 2ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1973.

Kho C, Lee A, Hajjar RJ: Ciclos de calcio del retículo sarcoplásmico alterados: objetivos para la terapia de insuficiencia cardíaca. Nat Rev Cardiol 9: 717, 2012. Lewis GA, Schelbert EB, Williams SG, et al: Fenotipos biológicos de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. J Am Coll Cardiol 70: 2186, 2017.

Luo M, Anderson ME: Mecanismos de Ca alterado^{2+} manejo en insuficiencia cardíaca. Circ Res 113: 690, 2013.

Mangoni ME, Nargeot J: Génesis y regulación del automatismo cardíaco. Physiol Rev 88: 919, 2008.

Marcas AR: Proteínas del ciclo del calcio e insuficiencia cardíaca: mecanismos y terapéutica. J Clin Invest 123: 46, 2013.

Mayourian J, Ceholski DK, Gonzalez DM, et al: modulación paracrina fisiológica, patológica y terapéutica del acoplamiento de excitación cardíaca contracción. Circ Res 122: 167, 2018.

Omar AM, Vallabhajosyula S, Sengupta PP: Torsión y torsión del ventrículo izquierdo: observaciones de investigación y aplicaciones clínicas. Circ Cardiovasc Imaging 8:74, 2015.

Puglisi JL, Negroni JA, Chen-Izu Y, Bers DM: La relación fuerza-frecuencia: conocimientos del modelado matemático. Adv Physiol Educ 37:28, 2013.

Sarnoff SJ: Contractilidad miocárdica descrita por las curvas de función ventricular. Physiol Rev 35: 107, 1955.

Starling EH: La conferencia de Linacre sobre la ley del corazón. Londres: Longmans Green, 1918.

ter Keurs HE: La interacción de Ca^{2+} con proteínas sarcoméricas: papel en la función y disfunción del corazón. Am J Physiol Heart Circ Physiol 302: H38, 2012.

Triposkiadis F, Pieske B, Butler J, et al: insuficiencia auricular izquierda global en insuficiencia cardíaca. Eur J Heart Fail 18: 1307, 2016.

Vega RB, Kelly DP: Receptores nucleares cardíacos: arquitectos de la estructura y función mitocondrial. J Clin Invest 127: 1155, 2017.



CAPÍTULO 1 0

UN ITIII

Excitación rítmica del corazón

El corazón humano tiene un sistema especial para la autoexcitación rítmica y la contracción repetitiva aproximadamente.
100,000 veces al día o 3 mil millones de veces en la vida humana promedio. Esta impresionante hazaña es realizada por un sistema que hace lo siguiente: (1) genera impulsos eléctricos para iniciar la contracción rítmica del músculo cardíaco; y (2) conduce estos impulsos rápidamente a través del corazón. Cuando este sistema funciona normalmente, las aurículas se contraen aproximadamente un sexto de segundo antes de la contracción ventricular, lo que permite el llenado de los ventrículos antes de que bombeen sangre a través de los pulmones y la circulación periférica. Otra característica especialmente importante del sistema es que permite que todas las partes de los ventrículos se contraigan casi simultáneamente, lo que es esencial para la generación de presión más eficaz en las cámaras ventriculares.

Este sistema rítmico y conductor del corazón es susceptible de sufrir daños por enfermedades cardíacas, especialmente por isquemia resultante de un flujo sanguíneo coronario inadecuado. El efecto suele ser un ritmo cardíaco extraño o una secuencia anormal de contracción de las cavidades cardíacas, y la eficacia de bombeo del corazón puede verse gravemente afectada, incluso hasta el punto de causar la muerte.

SISTEMA EXCITATORIO Y CONDUCTIVO ESPECIALIZADO DEL CORAZÓN

Figura 10-1 muestra el sistema excitador y conductor especializado del corazón que controla las contracciones cardíacas. La figura muestra el nodo sinusal (también llamado nodo sinoauricular [SA]), en el que se generan los impulsos rítmicos normales; las vías internodales que conducen impulsos desde el nódulo sinusal al nódulo auriculoventricular (AV); el nodo AV en el que los impulsos de las aurículas se retrasan antes de pasar a los ventrículos; el haz AV, que conduce impulsos desde las aurículas hacia los ventrículos; y las ramas izquierda y derecha del haz de fibras de Purkinje, que conducen los impulsos cardíacos a todas las partes de los ventrículos.

NÓDULO SINUS (SINOATRIAL)

El nódulo sinusal es una pequeña tira elipsoide aplanada de músculo cardíaco especializado de unos 3 mm de ancho, 15 mm de largo, y 1 mm de espesor. Se encuentra en la pared posterolateral superior de la aurícula derecha inmediatamente debajo y ligeramente lateral a la abertura de la vena cava superior. Las fibras de este nodo casi no tienen filamentos musculares contráctiles y cada una tiene un diámetro de solo 3 a 5 micrómetros (μm), en contraste con un diámetro de 10 a 15 μm para las fibras musculares auriculares circundantes. Sin embargo, las fibras del nódulo sinusal se conectan directamente con las fibras del músculo auricular, de modo que cualquier potencial de acción que comience en el nódulo sinusal se propague inmediatamente a la pared del músculo auricular.

RITMICIDAD ELÉCTRICA AUTOMÁTICA DE LAS FIBRAS SENALES

Algunas fibras cardíacas tienen la capacidad de *autoexcitación*, un proceso que puede causar una descarga y contracción rítmica automática. Esta capacidad es especialmente cierta en el sistema de conducción especializado del corazón, incluidas las fibras del nódulo sinusal. Por esta razón, el nódulo sinusal normalmente controla la frecuencia de los latidos de todo el corazón, como se explica en detalle más adelante en este capítulo. Primero, describamos esta ritmicidad automática.

Mecanismo de la ritmicidad del nódulo sinusal. **Figura 10-2** muestra potenciales de acción registrados desde el interior de una fibra del nódulo sinusal durante tres latidos y, en comparación, un potencial de acción de una sola fibra muscular ventricular. Tenga en cuenta que el potencial de membrana en reposo de la fibra del nódulo sinusal entre descargas es de aproximadamente –55 a –60 milivoltios, en comparación con –85 a –90 milivoltios para la fibra del músculo ventricular. La causa de esta menor negatividad es que las membranas celulares de las fibras de los senos nasales son naturalmente permeables a los iones de sodio y calcio, y las cargas positivas de los iones de sodio y calcio que entran neutralizan parte de la negatividad intracelular.

Antes de explicar la ritmicidad de las fibras del nódulo sinusal, primero recuerde las discusiones sobre Capítulos 5 y 9 que el músculo cardiaco tiene tres tipos principales de canales iónicos de membrana que desempeñan un papel importante en provocar los cambios de voltaje del potencial de acción. Ellos son (1)*canales de sodio rápidos*, (2) *canales de calcio (particularmente tipo L* o *Canales de calcio "lentos")*y (3) *canales de potasio* (ver **Figura 9-5**).

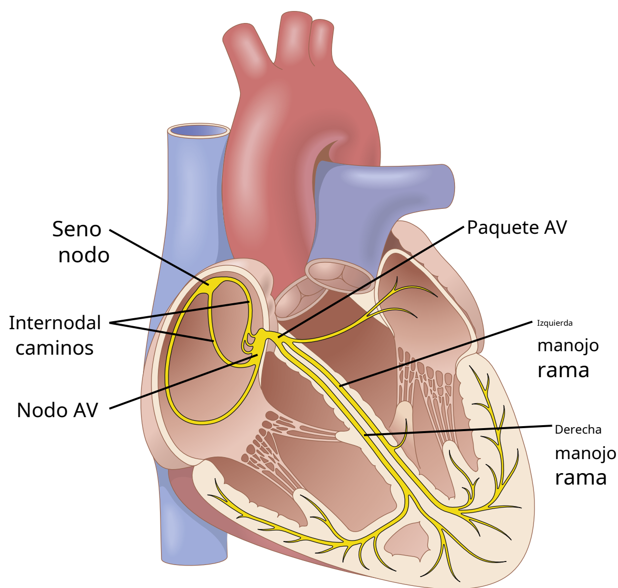


Figura 10-1 Nódulo sinusal y el sistema de Purkinje del corazón, mostrando también el nódulo auriculoventricular (AV), las vías internodales auriculares, y ramas del haz ventricular.

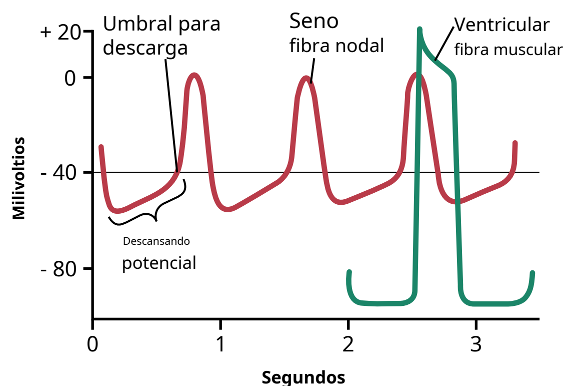


Figura 10-2 Descarga rítmica de una fibra del nódulo sinusal. Además, el potencial de acción del nódulo sinusal se compara con el de una fibra muscular ventricular.

Apertura de los canales rápidos de sodio para algunos Las diez milésimas de segundo son responsables del rápido aumento del potencial de acción observado en el músculo ventricular debido a la rápida entrada de iones de sodio positivos al interior de la fibra. Entonces, la meseta del potencial de acción ventricular es causada principalmente por una apertura más lenta de los canales lentos de sodio-calcio, que dura aproximadamente 0,3 segundos. Finalmente, la apertura de los canales de potasio permite la difusión de grandes cantidades de iones de potasio positivos en la dirección hacia afuera a través de la membrana de la fibra y devuelve el potencial de membrana a su nivel de reposo.

Sin embargo, existe una diferencia en la función de estos canales en la fibra del nódulo sinusal porque el potencial de reposo es mucho menos negativo: sólo –55 milivoltios en la fibra del nódulo en lugar de –90 milivoltios en la fibra del músculo ventricular. A este nivel de –55 milivoltios, los canales rápidos de sodio ya se han desactivado o bloqueado principalmente. Esto se debe a que cada vez que el potencial de membrana permanece menos negativo que aproximadamente -55 milivoltios durante más de unos pocos milisegundos, las puertas de inactivación en el interior de la membrana celular que cierran los canales de sodio rápidos se cierran y permanecen así. Por lo tanto, solo los canales lentos de sodio y calcio pueden abrirse (es decir, pueden activarse) y, por lo tanto, causar el potencial de acción. Como resultado, el potencial de acción del nódulo auricular se desarrolla más lentamente que el potencial de acción del músculo ventricular. Además, después de que ocurre el potencial de acción, el retorno del potencial a su estado negativo también ocurre lentamente, en lugar del retorno abrupto que ocurre para la fibra ventricular.

La filtración de las fibras del nódulo sinusal hacia el sodio y el calcio causa autoexcitación. Debido a la alta concentración de iones de sodio en el líquido extracelular fuera de la fibra nodal, así como a un número moderado de canales de sodio ya abiertos, los iones de sodio positivos del exterior de las fibras normalmente tienden a filtrarse hacia el interior a través de corrientes "divertidas" hacia el interior. Por lo tanto, entre los latidos del corazón, la entrada de iones de sodio cargados positivamente provoca un aumento lento del potencial de membrana en reposo en la dirección positiva. Por lo tanto, como se muestra en**Figura 10-2**, el potencial de reposo aumenta gradualmente y se vuelve menos negativo entre cada dos latidos. Cuando el potencial alcanza un voltaje umbral de aproximadamente –40 milivoltios, los canales de calcio de tipo L se activan, provocando así el potencial de acción. Por lo tanto, básicamente, la filtración inherente de las fibras del nódulo sinusal a los iones de sodio y calcio provoca su autoexcitación.

¿Por qué esta pérdida de iones de sodio y calcio no hace que las fibras del nódulo sinusal permanezcan despolarizadas todo el tiempo? Dos eventos ocurren durante el curso del potencial de acción para prevenir un estado constante de despolarización. Primero, los canales de calcio de tipo L se inactivan (es decir, se cierran) en aproximadamente 100 a 150 milisegundos después de abrirse; y en segundo lugar, aproximadamente al mismo tiempo, se abre un número mucho mayor de canales de potasio. Por lo tanto, cesa el influjo de iones de calcio y sodio positivos a través de los canales de calcio de tipo L, mientras que al mismo tiempo se difunden grandes cantidades de iones de potasio positivos fuera de la fibra. Ambos efectos reducen el potencial intracelular de nuevo a su nivel de reposo negativo y, por lo tanto, terminan el potencial de acción. Además, los canales de potasio permanecen abiertos durante algunas décimas de segundo, el movimiento continuo temporal de cargas positivas fuera de la célula, con un exceso de negatividad resultante dentro de la fibra; este proceso se llama*hiperpolarización.*

El estado de hiperpolarización lleva inicialmente el potencial de membrana en reposo hasta aproximadamente –55 a –60 milivoltios al final del potencial de acción.

¿Por qué este nuevo estado de hiperpolarización no se mantiene para siempre? La razón es que durante las siguientes décimas de segundo después de que finaliza el potencial de acción, se cierran progresivamente más y más canales de potasio. Los iones de sodio y calcio que se filtran hacia adentro (corriente "divertida") una vez más sobrepasan el flujo de iones de potasio hacia afuera, lo que hace que el potencial de reposo se desvíe.

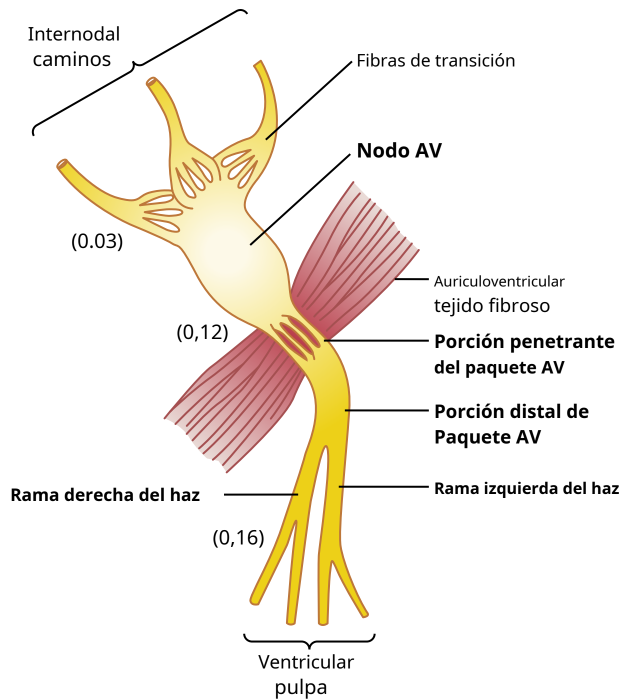


Figura 10-3 Organización del nodo auriculoventricular (AV). Los números representan el intervalo de tiempo desde el origen del impulso en el nodo sinusal. Los valores se han extrapolado a humanos.

hacia arriba una vez más, alcanzando finalmente el nivel de umbral para la descarga a un potencial de aproximadamente –40 milivoltios. Luego, todo el proceso comienza de nuevo: autoexcitación para causar el potencial de acción, recuperación del potencial de acción, hiperpolarización después de que el potencial de acción ha terminado, deriva del potencial en reposo hasta el umbral y, finalmente, reexcitación para provocar otro ciclo. Este proceso continúa a lo largo de la vida de una persona.

LAS VÍAS INTERNODAL E INTERATRIAL TRANSMITIR IMPULSOS CARDÍACOS A TRAVÉS DE LA ATRIA

Los extremos de las fibras del nódulo sinusal se conectan directamente con las fibras musculares auriculares circundantes. Por lo tanto, los potenciales de acción que se originan en el nódulo sinusal viajan hacia afuera hacia estas fibras musculares auriculares. De esta forma, el potencial de acción se propaga a través de toda la masa muscular auricular y, eventualmente, al nodo AV. La velocidad de conducción en la mayoría de los músculos auriculares es de alrededor de 0,3 m / s, pero la conducción es más rápida, alrededor de 1 m / s, en varias bandas pequeñas de fibras auriculares. Una de estas bandas, llamada*banda interauricular anterior* (también llamado *Paquete de Bachman*), atraviesa las paredes anteriores de las aurículas hasta la aurícula izquierda. Además, otras tres pequeñas bandas se curvan a través de las paredes auriculares anterior, lateral y posterior y terminan en el nodo AV, que se muestra en**Figura 10-1** y **Figura 10-3**; estos se llaman, respectivamente, los*anterior, medio,* y *vías internodales posteriores*. La causa de una velocidad de conducción más rápida en estas bandas es la presencia de fibras de conducción especializadas. Estas fibras son similares a incluso más fibras de Purkinje de conducción rápida de los ventrículos, que se describen a continuación.

EL NODO ATRIOVENTRICULAR RETRASA LA CONDUCCIÓN DEL IMPULSO DESDE LAS ATRIAS A LOS VENTRÍCULOS

El sistema conductor auricular está organizado de modo que el impulso cardíaco no viaje desde las aurículas a los ventrículos con demasiada rapidez; este retraso permite que las aurículas vacíen su sangre en los ventrículos antes de que comience la contracción ventricular. Es principalmente el nodo AV y sus fibras conductoras adyacentes las que retrasan esta transmisión a los ventrículos.

El nodo AV está ubicado en la pared posterior de la aurícula derecha, inmediatamente detrás de la válvula tricúspide, como se muestra en **Figura 10-1**. **Figura 10-3** Diagrama de las diferentes partes de este nodo, además de sus conexiones con las fibras de la vía internodal auricular entrante y el haz AV que sale. Esta figura también muestra los intervalos de tiempo aproximados (en fracciones de segundo) entre el inicio inicial del impulso cardíaco en el nódulo sinusal y su posterior aparición en el sistema del nódulo AV. Tenga en cuenta que el impulso, después de viajar a través de las vías internodales, llega al nodo AV aproximadamente 0,03 segundos después de su origen en el nodo sinusal. Luego, hay un retraso de otros 0.09 segundos en el propio nodo AV antes de que el impulso entre en la porción penetrante del haz AV, donde pasa a los ventrículos. Un retraso final de otros 0.04 segundos ocurre principalmente en este haz AV penetrante,

Por lo tanto, el retraso total en el sistema de haz AV y nodal AV es de aproximadamente 0,13 segundos. Este retraso, además del retraso de conducción inicial de 0,03 segundos desde el nodo sinusal hasta el nodo AV, hace un retraso total de 0,16 segundos antes de que la señal excitadora llegue finalmente al músculo en contracción de los ventrículos.

Causa de la conducción lenta. La conducción lenta en las fibras del haz AV transicionales, nodales y penetrantes se debe principalmente a la disminución del número de uniones gap entre células sucesivas en las vías conductoras, por lo que existe una gran resistencia a la conducción de iones excitadores de una fibra conductora a la siguiente. Por lo tanto, es fácil ver por qué cada célula sucesiva tarda en excitarse.

TRANSMISIÓN RÁPIDA DEL IMPULSO CARDÍACO EN EL SISTEMA VENTRICULAR PURKINJE

Las fibras especiales de Purkinje van desde el nódulo AV a través del haz AV hasta los ventrículos. A excepción de la porción inicial de estas fibras, donde penetran la barrera fibrosa AV, tienen características funcionales opuestas a las de las fibras del nódulo AV. Son fibras muy grandes, incluso más grandes que las fibras musculares ventriculares normales, y transmiten potenciales de acción a

velocidad de 1,5 a 4,0 m / seg, una velocidad aproximadamente seis veces mayor que en el músculo ventricular habitual y 150 veces mayor que en algunas de las fibras A-Vnodal. Esta velocidad permite la transmisión casi instantánea del impulso cardíaco por todo el resto del músculo ventricular.

Se cree que la rápida transmisión de potenciales de acción por las fibras de Purkinje es causada por un nivel muy alto de permeabilidad de las uniones gap en los discos intercalados entre las células sucesivas que componen las fibras de Purkinje. Por lo tanto, los iones se transmiten fácilmente de una celda a la siguiente, mejorando así la velocidad de transmisión. Las fibras de Purkinje también tienen muy pocas miofibrillas, lo que significa que se contraen poco o nada durante el curso de la transmisión de impulsos.

El paquete AV es normalmente una vía de conducción unidireccional. Una característica especial del haz AV es la incapacidad, excepto en estados anormales, de los potenciales de acción para viajar hacia atrás desde los ventrículos a las aurículas. Esta característica evita la reentrada de impulsos cardíacos por esta vía desde los ventrículos a las aurículas, permitiendo solo la conducción directa desde las aurículas a los ventrículos.

Además, debe recordarse que en todas partes, excepto en el haz AV, el músculo auricular está separado del músculo ventricular por una barrera fibrosa continua, una parte de la cual se muestra en **Figura 10-3**. Esta barrera actúa normalmente como un aislante para evitar el paso del impulso cardíaco entre el músculo auricular y ventricular a través de cualquier otra ruta además de la conducción directa a través del haz AV. En casos raros, un puente muscular anormal, o una vía accesoria, penetra la barrera fibrosa en otros lugares además del haz AV. En tales condiciones, el impulso cardíaco puede volver a entrar en las aurículas desde los ventrículos y causar arritmias cardíacas graves.

Distribución de las fibras de Purkinje en los ventrículos: ramas izquierda y derecha del haz. Después de penetrar el tejido fibroso entre el músculo auricular y ventricular, la porción distal del haz A-V pasa hacia abajo en el tabique ventricular de 5 a 15 mm hacia el vértice del corazón, como se muestra en **Figuras 10-1** y **10-3**. Luego, el haz se divide en ramas izquierda y derecha que se encuentran debajo del endocardio en los dos lados respectivos del tabique ventricular. Cada rama se extiende hacia abajo hacia el vértice del ventrículo, dividiéndose progresivamente en ramas más pequeñas. Estas ramas, a su vez, recorren lateralmente alrededor de cada cámara ventricular y regresan hacia la base del corazón. Los extremos de las fibras de Purkinje penetran alrededor de un tercio del camino hacia la masa muscular y finalmente se vuelven continuos con las fibras del músculo cardiaco.

El tiempo total transcurrido promedia solo 0.03 segundos desde el momento en que el impulso cardíaco ingresa a las ramas del haz en el tabique ventricular hasta que alcanza las terminaciones de las fibras de Purkinje. Por lo tanto, una vez que el impulso cardíaco ingresa al sistema conductor ventricular de Purkinje, se propaga casi de inmediato a toda la masa muscular ventricular.

TRANSMISIÓN DEL IMPULSO CARDÍACO EN EL MÚSCULO VENTRICULAR

Una vez que el impulso llega a los extremos de las fibras de Purkinje, se transmite a través de la masa muscular ventricular por las propias fibras musculares ventriculares. La velocidad de transmisión es ahora de solo 0,3 a 0,5 m / s, una sexta parte de la de las fibras de Purkinje.

El músculo cardíaco envuelve al corazón en una doble espiral, con tabiques fibrosos entre las capas en espiral; por lo tanto, el impulso cardíaco no necesariamente viaja directamente hacia la superficie del corazón, sino que, en cambio, forma un ángulo hacia la superficie a lo largo de las direcciones de las espirales. Debido a esta angulación, la transmisión desde la superficie endocárdica a la superficie epicárdica del ventrículo requiere hasta otros 0,03 segundos, aproximadamente igual al tiempo requerido para la transmisión a través de toda la porción ventricular del sistema de Purkinje. Por tanto, el tiempo total de transmisión del impulso cardíaco desde las ramas iniciales del haz hasta la última de las fibras musculares ventriculares en el corazón normal es de aproximadamente 0,06 segundos.

RESUMEN DE LA PROPAGACIÓN DEL IMPULSO CARDÍACO A TRAVÉS DEL CORAZÓN

Figura 10-4. resume la transmisión del impulso cardíaco a través del corazón humano. Los números en el

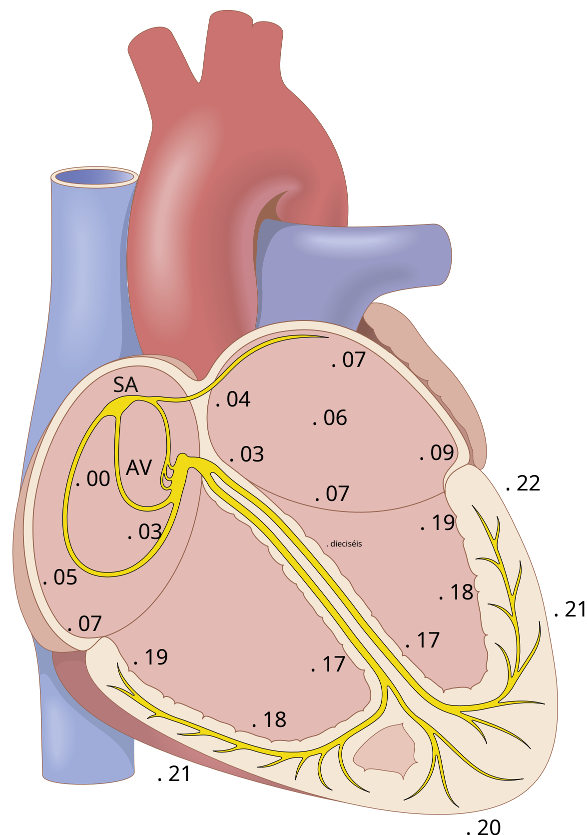


Figura 10-4. Transmisión del impulso cardíaco a través del corazón, mostrando el tiempo de aparición (en fracciones de segundo después de la aparición inicial en el nódulo sinoauricular) en diferentes partes del corazón. AV, auriculoventricular; SA, sinoauricular.

La figura representa los intervalos de tiempo, en fracciones de segundo, que transcurren entre el origen del impulso cardíaco en el nódulo sinusal y su aparición en cada punto respectivo del corazón. Tenga en cuenta que el impulso se propaga a una velocidad moderada a través de las aurículas, pero se retrasa más de 0,1 segundos en la región del nódulo AV antes de aparecer en el haz AV del tabique ventricular. Una vez que ha entrado en este haz, se propaga muy rápidamente a través de las fibras de Purkinje a todas las superficies endocárdicas de los ventrículos. Luego, el impulso se propaga una vez más con menos rapidez a través del músculo ventricular hacia las superficies epicárdicas.

Es importante que el estudiante aprenda en detalle el curso del impulso cardíaco a través del corazón y los tiempos precisos de su aparición en cada parte separada del corazón. Un conocimiento cuantitativo completo de este proceso es esencial para comprender la electrocardiografía, que se analiza enCapítulos 11 al 13.

CONTROL DE LA EXCITACIÓN Y CONDUCCIÓN EN EL CORAZÓN

EL NODO SINUS ES EL MARCADOR NORMAL DEL CORAZÓN

Al discutir la génesis y la transmisión del impulso cardíaco a través del corazón, hemos observado que el impulso normalmente surge en el nódulo sinusal. En algunas condiciones anormales, este no es el caso. Otras partes del corazón también pueden exhibir excitación rítmica intrínseca de la misma manera que las fibras del nódulo sinusal; esto es particularmente cierto en el caso del nódulo AV y las fibras de Purkinje.

Las fibras del nódulo AV, cuando no se estimulan desde alguna fuente externa, se descargan a una frecuencia rítmica intrínseca de 40 a 60 veces por minuto, y las fibras de Purkinje se descargan a una frecuencia de entre 15 y 40 veces por minuto. Estas frecuencias contrastan con la frecuencia normal del nódulo sinusal de 70 a 80 veces por minuto.

Entonces, ¿por qué el nodo sinusal en lugar del nodo AV o las fibras de Purkinje controlan el ritmo cardíaco? La respuesta se deriva del hecho de que la tasa de descarga del nódulo sinusal es considerablemente más rápida que la tasa de descarga autoexcitadora natural del nódulo AV o de las fibras de Purkinje. Cada vez que se descarga el nódulo sinusal, su impulso se conduce tanto al nódulo AV como a las fibras de Purkinje, descargando también sus membranas excitables. Sin embargo, el nódulo sinusal se descarga nuevamente antes de que el nódulo AV o las fibras de Purkinje puedan alcanzar sus propios umbrales de autoexcitación. Por lo tanto, el nuevo impulso del nódulo sinusal descarga tanto el nódulo AV como las fibras de Purkinje antes de que pueda producirse la autoexcitación en cualquiera de estos sitios.

Por lo tanto, el nódulo sinusal controla el latido del corazón porque su frecuencia de descarga rítmica es más rápida que la de cualquier otra parte del corazón. Por tanto, el nódulo sinusal es casi siempre el marcapasos del corazón normal.

Marcapasos anormales: marcapasos ectópico. Ocasionalmente, alguna otra parte del corazón desarrolla un ritmo rítmico. tasa de descarga que es más rápida que la del nódulo sinusal. Por ejemplo, este desarrollo a veces ocurre en el nódulo AV o en las fibras de Purkinje cuando una de estas se vuelve anormal. En cualquier caso, el marcapasos del corazón se desplaza del nódulo sinusal al nódulo AV oa las fibras de Purkinje excitadas. En condiciones más raras, un lugar en el músculo auricular o ventricular desarrolla una excitabilidad excesiva y se convierte en marcapasos.

Un marcapasos en otro lugar que no sea el nódulo sinusal se llama *marcapasos ectópico*. Un marcapasos ectópico causa una secuencia anormal de contracción de las diferentes partes del corazón y puede causar un debilitamiento significativo del bombeo cardíaco.

Otra causa de desplazamiento del marcapasos es el bloqueo de la transmisión del impulso cardíaco desde el nódulo sinusal a otras partes del corazón. El nuevo marcapasos suele aparecer en el nódulo AV o en la parte penetrante del haz AV en el camino hacia los ventrículos.

Cuando se produce un bloqueo AV, es decir, cuando el impulso cardíaco no pasa de las aurículas a los ventrículos a través del nódulo AV y el sistema de haz, las aurículas continúan latiendo a la frecuencia normal del nódulo sinusal, mientras que generalmente se desarrolla un nuevo marcapasos. en el sistema de Purkinje de los ventrículos e impulsa el músculo ventricular a una nueva frecuencia, entre 15 y 40 latidos por minuto. Después de un bloqueo repentino del haz AV, el sistema de Purkinje no comienza a emitir sus impulsos rítmicos intrínsecos hasta 5 a 20 segundos después porque, antes del bloqueo, las fibras de Purkinje habían sido "sobredimensionadas" por los impulsos sinusales rápidos y, en consecuencia, están en un estado suprimido. Durante estos 5 a 20 segundos, los ventrículos no pueden bombear sangre y la persona se desmaya después de los primeros 4 a 5 segundos debido a la falta de flujo sanguíneo al cerebro. *Síndrome de Stokes-Adams*. Si el período de retraso es demasiado largo, puede provocar la muerte.

PAPEL DEL SISTEMA DE PURKINJE EN PROVOCAR LA CONTRACCIÓN SINCRÓNICA DEL MÚSCULO VENTRICULAR

La conducción rápida del sistema de Purkinje normalmente permite que el impulso cardíaco llegue a casi todas las porciones de los ventrículos en un lapso de tiempo estrecho, excitando la primera fibra muscular ventricular solo 0.03 a 0.06 segundos antes de la excitación de la última fibra muscular ventricular. Esta sincronización hace que todas las porciones del músculo ventricular en ambos ventrículos comiencen a contraerse casi al mismo tiempo y luego continúen contrayéndose durante aproximadamente otros 0,3 segundos.

El bombeo eficaz de las dos cámaras ventriculares requiere este tipo de contracción sincrónica. Si el impulso cardíaco viajara lentamente a través de los ventrículos, gran parte de la masa ventricular se contraería antes de la contracción del resto, en cuyo caso el efecto de bombeo general se reduciría considerablemente. De hecho, en algunos tipos de disfunción cardíaca, varios de los cuales son

discutido en Capítulos 12 y 13, se produce una transmisión lenta y la eficacia de bombeo de los ventrículos se reduce entre un 20% y un 30%. Los dispositivos de resincronización cardíaca implantables son tipos de marcapasos que utilizan cables eléctricos o cables que se pueden insertar en las cámaras cardíacas para restablecer la sincronización adecuada entre las aurículas y ambos ventrículos para mejorar la eficacia del bombeo en pacientes con corazones agrandados y debilitados.

LOS NERVIOS SIMPÁTICOS Y PARASIMPATÉTICOS CONTROLAN LA RITMICIDAD DEL CORAZÓN Y LA CONDUCCIÓN DEL IMPULSO POR LOS NERVIOS CARDÍACOS

El corazón está provisto de nervios simpáticos y parasimpáticos, como se muestra en **Figura 9-14** de Capítulo 9 . Los nervios parasimpáticos (vagos) se distribuyen principalmente a los ganglios SA y AV, en menor medida al músculo de las dos aurículas y muy poco directamente al músculo ventricular. Los nervios simpáticos, a la inversa, se distribuyen a todas las partes del corazón, con una fuerte representación en el músculo ventricular, así como en todas las demás áreas.

La estimulación parasimpática (vagal) ralentiza el ritmo cardíaco y la conducción. La estimulación de los nervios parasimpáticos del corazón (vagi) provoca *acetilcolina* para ser liberado en las terminaciones vagales. Este neurotransmisor tiene dos efectos importantes en el corazón. En primer lugar, disminuye la frecuencia del ritmo del nódulo sinusal y, en segundo lugar, disminuye la excitabilidad de las fibras de la unión AV entre la musculatura auricular y el nódulo AV, lo que ralentiza la transmisión del impulso cardíaco a los ventrículos.

La estimulación vagal de débil a moderada ralentiza la frecuencia de los latidos del corazón, a menudo hasta la mitad de lo normal. Además, la estimulación fuerte de los vagi puede detener por completo la excitación rítmica del nodo sinusal o bloquear completamente la transmisión del impulso cardíaco desde las aurículas hacia los ventrículos a través del nodo AV. En cualquier caso, las señales excitatorias rítmicas ya no se transmiten a los ventrículos. Los ventrículos pueden dejar de latir durante 5 a 20 segundos, pero luego una pequeña área en las fibras de Purkinje, generalmente en la porción del tabique ventricular del haz AV, desarrolla un ritmo propio y causa la contracción ventricular a una frecuencia de 15 a 40 latidos por día. minuto. Este fenómeno se llama*escape ventricular*.

Mecanismo de los efectos vagales. La acetilcolina liberada en las terminaciones del nervio vago aumenta en gran medida la permeabilidad de las membranas de las fibras a los iones de potasio, lo que permite una rápida fuga de potasio fuera de las fibras conductoras. Este proceso provoca una mayor negatividad dentro de las fibras, un efecto llamado*hiperpolarización,* que hace que este tejido excitable sea mucho menos excitable, como se explica en Capítulo 5.

En el nódulo sinusal, el estado de hiperpolarización hace que el potencial de membrana en reposo de las fibras del nódulo sinusal sea considerablemente más negativo de lo habitual, es decir, −65 a −75 milivoltios en lugar del nivel normal de −55 a −60 milivoltios. Por lo tanto, el aumento inicial del potencial de membrana del nódulo sinusal causado por la fuga de sodio y calcio hacia adentro requiere mucho más tiempo para alcanzar el potencial umbral de excitación. Este requisito ralentiza enormemente la tasa de ritmicidad de estas fibras nodales. Si la estimulación vagal es lo suficientemente fuerte, es posible detener por completo la autoexcitación rítmica de este nodo.

En el nódulo AV, un estado de hiperpolarización causado por la estimulación vagal dificulta que las pequeñas fibras auriculares que ingresan al nódulo generen suficiente electricidad para excitar las fibras nodales. Por lo tanto, disminuye el factor de seguridad para la transmisión del impulso cardíaco a través de las fibras de transición hacia las fibras del nódulo AV. Una disminución moderada simplemente retrasa la conducción del impulso, pero una disminución grande bloquea la conducción por completo.

La estimulación simpática aumenta el ritmo cardíaco y la conducción. La estimulación simpática causa esencialmente los efectos opuestos en el corazón a los causados por la estimulación vagal, como sigue.

1. Aumenta la tasa de descarga del nódulo sinusal.
2. Aumenta la velocidad de conducción, así como el nivel de excitabilidad en todas las porciones del corazón.
3. Aumenta enormemente la fuerza de contracción de toda la musculatura cardíaca, tanto auricular como ventricular, como se explica en Capítulo 9.

En resumen, la estimulación simpática aumenta la actividad general del corazón. La estimulación máxima puede casi triplicar la frecuencia de los latidos del corazón y puede aumentar la fuerza de la contracción del corazón hasta el doble.

Mecanismo del efecto simpático. Estimulación de las liberaciones de los nervios simpáticos. *norepinefrina* en las terminaciones nerviosas simpáticas. La noradrenalina, a su vez, estimula*receptores adrenérgicos beta-1*, que median los efectos sobre la frecuencia cardíaca. El mecanismo preciso por el cual la estimulación adrenérgica beta-1 actúa sobre las fibras del músculo cardíaco no está claro, pero se cree que aumenta la permeabilidad de la membrana de la fibra a los iones sodio y calcio. En el nódulo sinusal, un aumento de la permeabilidad sodio-calcio provoca un potencial de reposo más positivo. También provoca un aumento de la tasa de desplazamiento ascendente del potencial de membrana diastólico hacia el nivel umbral para la autoexcitación, acelerando así la autoexcitación y, por lo tanto, aumentando la frecuencia cardíaca.

En el nódulo AV y los haces AV, el aumento de la permeabilidad sodio-calcio facilita que el potencial de acción excite cada porción sucesiva de los haces de fibras conductoras, disminuyendo así el tiempo de conducción desde las aurículas hasta los ventrículos.

El aumento de la permeabilidad a los iones calcio es al menos parcialmente responsable del aumento de la fuerza contráctil del músculo cardíaco bajo la influencia de la estimulación simpática. Esto se debe a que los iones de calcio juegan un papel importante en la excitación del proceso contráctil de las miofibrillas.

Bibliografía

Abriel H, Rougier JS, Jalife J: complejos macromoleculares de canales iónicos en cardiomiocitos: roles en la muerte cardíaca súbita. Circ Res 116: 1971, 2015.

Anderson RH, Boyett MR, Dobrzynski H, Moorman AF: La anatomía del sistema de conducción: implicaciones para el cardiólogo clínico. J Cardiovasc Transl Res 6: 187, 2013.

Barbuti A, DiFrancesco D: Control de la frecuencia cardíaca por canales "divertidos" en salud y enfermedad. Ann NY Acad Sci 1123: 213,

2008. Fedorov VV, Glukhov AV, Chang R: Barreras de conducción y vías del complejo de marcapasos sinoauricular: su papel en el ritmo normal y las arritmias auriculares. Am J Physiol Heart Circ Physiol 302: H1773, 2012.

Fukada K, Kanazawa H, Aizawa Y, et al: Inervación cardíaca y muerte cardíaca súbita. Circ Res 116: 2005, 2015.

Kléber AG, Rudy Y: Mecanismos básicos de propagación del impulso cardíaco y arritmias asociadas. Physiol Rev 84: 431, 2004.

John RM, Kumar S: nodo sinusal y arritmias auriculares. Circulación 133: 1892, 2016.

Leyva F, Nisam S, Auricchio: 20 años de terapia de resincronización cardíaca. J Am Coll Cardiol. 64: 1047, 2014.

Mangoni ME, Nargeot J: Génesis y regulación del automatismo cardíaco. Physiol Rev 88: 919, 2008.

Monfredi O, Maltsev VA, Lakatta EG: Conceptos modernos sobre el origen de los latidos del corazón. Fisiología (Bethesda) 28:74, 2013.

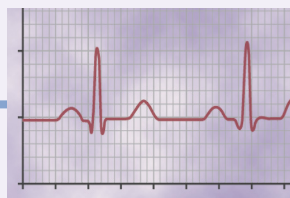
Murphy C, Lazzara R: Conceptos actuales de anatomía y electrofisiología del nodo sinusal. J Interv Card Electrophysiol 46: 9,

2016. Roubille F, Tardif JC: Nuevas dianas terapéuticas en cardiología: insuficiencia cardíaca y arritmia: canales de HCN. Circulation 127:

1986, 2013. Smaill BH, Zhao J, Trew ML: Propagación tridimensional del impulso en el miocardio: mecanismos arritmogénicos a nivel tisular. Circ Res 112: 834, 2013.

Wickramasinghe SR, Patel VV: inervación local y fibrilación auricular. Circulación 128: 1566, 2013.

Willis BC, Ponce-Balbuena D, Jaliffe J: Los ensamblajes de proteínas de los canales de sodio y potasio rectificadores internos controlan la excitabilidad cardíaca y la arritmogénesis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 308: H1463, 2015.



CAPÍTULO 1 1

UN ITIII

Fundamentos de electrocardiografía

Cuando un impulso cardíaco pasa a través del corazón, la corriente eléctrica también se propaga desde el corazón a los tejidos adyacentes que lo rodean. Una pequeña parte de la corriente se extiende hasta la superficie del cuerpo. Si se colocan electrodos en la piel en lados opuestos del corazón, se pueden registrar los potenciales eléctricos generados por la corriente; la grabación se conoce como*electrocardiograma* (ECG). Un ECG normal para dos latidos del corazón se muestra en**Figura 11-1**.

FORMAS DE ONDA DEL ELECTROCARDIOGRAMA NORMAL

El ECG normal (ver **Figura 11-1**) se compone de una onda P, un complejo QRS y una onda T. El complejo QRS es a menudo, pero no siempre, tres ondas separadas: la onda Q, la onda R y la onda S.

los *Onda P* es causado por potenciales eléctricos generados cuando las aurículas se despolarizan antes de que comience la contracción auricular. los*Complejo QRS* es causada por potenciales generados cuando los ventrículos se despolarizan antes de la contracción, es decir, cuando la onda de despolarización se propaga a través de los ventrículos. Por lo tanto, tanto la Pwave como los componentes del complejo QRS

son*ondas de despolarización*. los*Twave* es causado por potenciales generados cuando los ventrículos se recuperan de la despolarización. Este proceso ocurre normalmente en el músculo ventricular 0,25 a 0,35 segundos después de la despolarización. La

onda T se conoce como*onda de repolarización*. Por tanto, el ECG se compone de ondas de despolarización y repolarización. Los principios de despolarización y repolarización se discuten en Capítulo 5. La distinción entre ondas de despolarización y ondas de repolarización es tan importante en la electrocardiografía que es necesaria una mayor aclaración.

ONDAS DE DESPOLARIZACIÓN CARDÍACA VERSUS ONDAS DE REPOLARIZACIÓN

Figura 11-2 muestra una única fibra de músculo cardíaco en cuatro etapas de despolarización y repolarización, con el color rojo que designa la despolarización. Durante la despolarización, el potencial negativo normal dentro de la fibra se invierte y se vuelve ligeramente positivo por dentro y negativo por fuera.

En **Figura 11-2*A***, despolarización, demostrado por rojo las cargas positivas adentro y las cargas negativas rojas afuera, viaja de izquierda a derecha. La primera mitad de la fibra ya se ha despolarizado mientras que la mitad restante todavía está polarizada. Por lo tanto, el electrodo izquierdo en el exterior de la fibra está en un área de negatividad y el electrodo derecho está en un área de positividad, lo que hace que el medidor registre positivamente. A la derecha de la fibra muscular se muestra un registro de los cambios de potencial entre los dos electrodos, registrados por un medidor de registro de alta velocidad. Tenga en cuenta que cuando la despolarización ha alcanzado la mitad de**Figura 11-2*A***, la grabación de la derecha se ha elevado a un valor máximo positivo.

En **Figura 11-2*B***, la despolarización se ha extendido toda la fibra muscular, y el registro de la derecha ha vuelto a la línea de base cero porque ambos electrodos están ahora en áreas de igual negatividad. La onda completa es una onda de despolarización porque resulta de la propagación de la despolarización a lo largo de la membrana de la fibra muscular.

Figura 11-2*C* muestra la repolarización a mitad de camino de la misma fibra muscular, y la positividad regresa al exterior de la fibra. En este punto, el electrodo izquierdo está en un área de positividad y el electrodo derecho está en un área de negatividad. Esta polaridad es opuesta a la polaridad en**Figura 11-2*A***. En consecuencia, la grabación, como se muestra a la derecha, se vuelve negativa.

En **Figura 11-2*D***, la fibra muscular ha repolarizado, y ambos electrodos se encuentran ahora en áreas de positividad para que no se registre ninguna diferencia de potencial entre ellos. Así, en la grabación de la derecha, el potencial vuelve a cero. Esta onda negativa completa es una onda de repolarización porque resulta de la propagación de la repolarización a lo largo de la membrana de la fibra muscular.

Relación del potencial de acción monofásico del músculo ventricular con las ondas QRS y T en el electrocardiograma estándar. El potencial de acción monofásico del músculo ventricular, discutido en Capítulo 10, normalmente dura entre 0,25 y 0,35 segundos. La parte superior de**Figura 11-3** muestra un potencial de acción monofásico registrado a partir de un microelectrodo insertado en el interior de una única fibra muscular ventricular. El aumento de este potencial de acción es causado por la despolarización, y el retorno del potencial a la línea de base es causado por la repolarización.

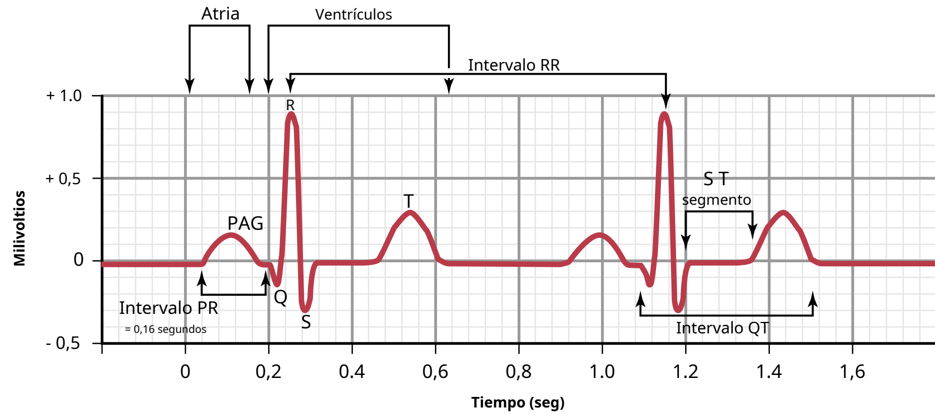


Figura 11-1. Electrocardiograma normal.

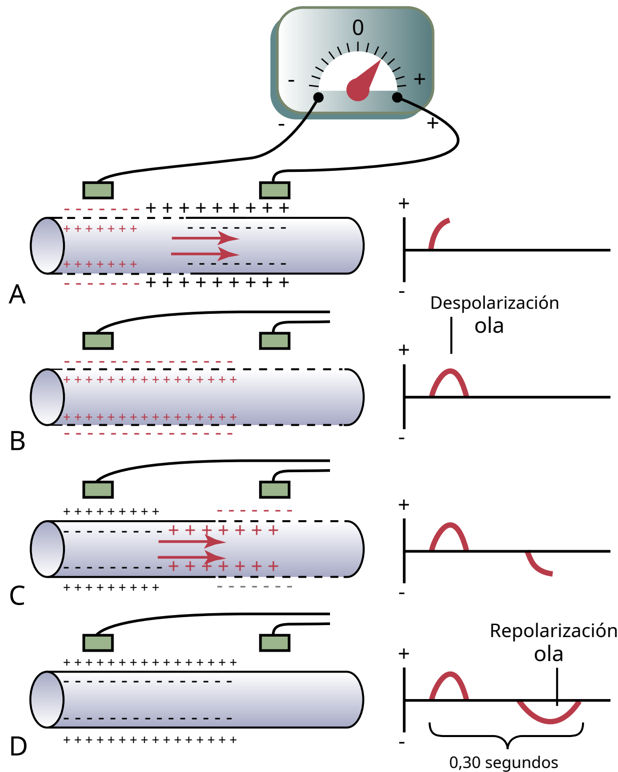


Figura 11-2. Registrando la onda de despolarización (**A** y **B**) y la onda de repolarización (**C** y **D**) de una fibra de músculo cardíaco.

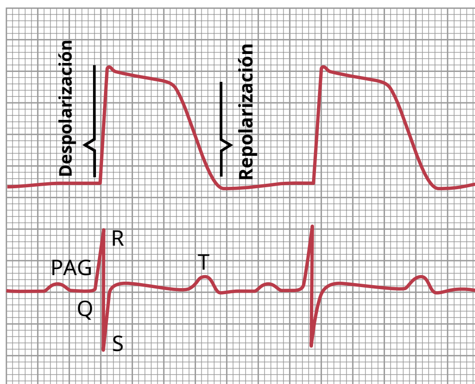


Figura 11-3. *Cima,* Potencial de acción monofásico de una fibra muscular ventricular durante la función cardíaca normal que muestra una rápida despolarización y luego una repolarización que ocurre lentamente durante la etapa de meseta pero rápidamente hacia el final. *Fondo,* Electrocardiograma registrado simultáneamente.

La mitad inferior de **Figura 11-3** muestra un simultaneo grabación del ECG de este mismo ventrículo. Tenga en cuenta que las ondas QRS aparecen al comienzo del potencial de acción monofásico y la onda T aparece al final. Tenga en cuenta especialmente que*no se registra potencial en el ECG cuando el músculo ventricular está completamente polarizado o completamente despolarizado*. Solo cuando el músculo está parcialmente polarizado y parcialmente despolarizado, la corriente fluye de una parte de los ventrículos a otra parte y, por lo tanto, la corriente también fluye hacia la superficie del cuerpo para producir el ECG.

RELACIÓN DE LA CONTRACCIÓN AURICULAR Y VENTRICULAR CON LAS ONDAS DEL ELECTROCARDIOGRAMA

Antes de que pueda producirse la contracción del músculo, la despolarización debe extenderse a través del músculo para iniciar los procesos químicos de contracción. Consulte de nuevo a**Figura 11-1**; la onda P ocurre al comienzo de la contracción de las aurículas, y el complejo QRS de ondas ocurre al comienzo de la contracción de los ventrículos. Los ventrículos permanecen contraídos hasta que se produce la repolarización, es decir, hasta después del final de la onda T.

Las aurículas se repolarizan alrededor de 0,15 a 0,20 segundos después de la terminación de la onda P, que también es aproximadamente cuando se registra el complejo QRS en el ECG. Por tanto, la onda de repolarización auricular, conocida como *onda T auricular*, suele estar oscurecido por el complejo QRS mucho más grande. Por esta razón, rara vez se observa una onda T auricular en el ECG.

La onda de repolarización ventricular es la onda T del ECG normal. Por lo general, el músculo ventricular comienza a repolarizarse en algunas fibras aproximadamente 0,20 segundos después del comienzo de la onda de despolarización (el complejo QRS), pero en muchas otras fibras tarda hasta 0,35 segundos. Por tanto, el proceso de repolarización ventricular se extiende durante un largo período, aproximadamente 0,15 segundos. Por esta razón, la onda T en el ECG normal es una onda prolongada, pero el voltaje de la onda T es considerablemente menor que el voltaje del complejo QRS, en parte debido a su longitud prolongada.

CALIBRACIÓN Y PANTALLA ELECTROCARDIOGRÁFICAS

Todos los registros de ECG se realizan con las líneas de calibración adecuadas en la cuadrícula de la pantalla. Históricamente, los ECG se registraban electrónicamente y se imprimían en papel; Los ECG ahora se muestran normalmente de forma digital. Como se muestra en **Figura 11-1**, las líneas de calibración horizontales están dispuestas de modo que 10 de las divisiones de líneas pequeñas hacia arriba o hacia abajo en el ECG estándar representen 1 milivoltio, con positividad en la dirección ascendente y negatividad en la dirección descendente.

Las líneas verticales del ECG son líneas de calibración de tiempo. Un ECG típico se ejecuta a una velocidad de 25 milímetros por segundo, aunque a veces se utilizan velocidades más rápidas. Por lo tanto, cada 25 milímetros en la dirección horizontal es 1 segundo, y cada segmento de 5 milímetros, indicado por las líneas verticales oscuras, representa 0,20 segundos. Los intervalos de 0,20 segundos se dividen en cinco intervalos más pequeños mediante líneas finas, cada una de las cuales representa 0,04 segundos.

Voltajes normales en el electrocardiograma. Los voltajes registrados de las ondas en el ECG normal dependen de la manera en que se aplican los electrodos a la superficie del cuerpo y de lo cerca que están los electrodos del corazón. Cuando se coloca un electrodo directamente sobre los ventrículos y se coloca un segundo electrodo en otra parte del cuerpo alejada del corazón, el voltaje del complejo QRS puede ser tan alto como de 3 a 4 milivoltios. Incluso este voltaje es pequeño en comparación con el potencial de acción monofásico de 110 milivoltios registrado directamente en la membrana del músculo cardíaco. Cuando los ECG se registran a partir de electrodos en los dos brazos o en un brazo y una pierna, el voltaje del complejo QRS generalmente es de 1.0 a 1.5 milivoltios desde la parte superior de la onda R hasta la parte inferior de la onda S, el voltaje de la onda P la onda está entre 0,1 y 0,3 milivoltios, y el voltaje de la onda T está entre 0,2 y 0,3 milivoltios.

Intervalo PQ o PR. El tiempo entre el comienzo de la onda P y el comienzo del complejo QRS es el intervalo entre el comienzo de la excitación eléctrica de las aurículas y el comienzo de la excitación de los ventrículos. Este período se llama*Intervalo PQ*. El intervalo PQ normal es de aproximadamente 0,16 segundos. (A menudo, este intervalo se llama*Intervalo PR* porque es probable que la onda Q esté ausente). El intervalo PR se acorta a frecuencias cardíacas más rápidas debido al aumento de la actividad simpática o parasimpática disminuida, que aumentan la velocidad de conducción del nódulo auriculoventricular. Por el contrario, el intervalo PR se alarga con frecuencias cardíacas más lentas como consecuencia de una conducción nodal auriculoventricular más lenta causada por un aumento del tono parasimpático o la retirada de la actividad simpática.

Intervalo QT. La contracción del ventrículo dura casi desde el comienzo de la onda Q (u onda R, si la onda Q está ausente) hasta el final de la onda T. Este intervalo se llama*Intervalo QT* y normalmente es de aproximadamente 0,35 segundos.

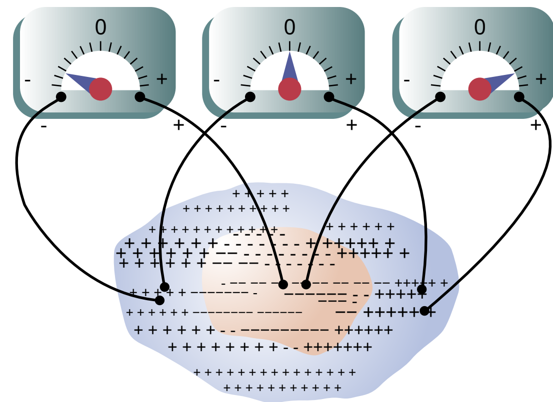


Figura 11-4. Los potenciales instantáneos se desarrollan en la superficie de una masa de músculo cardíaco que se ha despolarizado en su centro.

Frecuencia cardíaca determinada por el electrocardiograma. La frecuencia cardíaca se puede determinar fácilmente a partir de un ECG porque la frecuencia cardíaca es el recíproco del intervalo de tiempo entre dos latidos cardíacos sucesivos (el intervalo RR). Si el intervalo entre dos latidos determinado por las líneas de calibración de tiempo es de 1 segundo, la frecuencia cardíaca es de 60 latidos / min. El intervalo normal entre dos complejos QRS sucesivos en un adulto es de aproximadamente 0,83 segundos, que es una frecuencia cardíaca de 60 / 0,83 veces / min, o 72 latidos / min.

FLUJO DE CORRIENTE ALREDEDOR DEL CORAZÓN DURANTE EL CICLO CARDÍACO

Registro de potenciales eléctricos de una masa parcialmente despolarizada de músculo cardíaco sincitial

Figura 11-4. muestra una masa sincitial de músculo cardíaco que ha sido estimulada en su punto más central. Antes de la estimulación, todos los exteriores de las células musculares habían sido positivos y los interiores negativos. Por las razones expuestas enCapítulo 5 En la discusión de los potenciales de membrana, tan pronto como un área de sincitio cardíaco se despolariza, las cargas negativas se filtran hacia el exterior de las fibras musculares despolarizadas, lo que hace que esta parte de la superficie sea electronegativa, representada por los signos menos en **Figura 11-4.**. La superficie restante del corazón, que todavía está polarizada, está representada por los signos más. Por lo tanto, un medidor conectado con su terminal negativo en el área de despolarización y su terminal positivo en una de las áreas aún polarizadas, como se muestra a la derecha en la figura, registra positivamente.

También se muestran otras dos ubicaciones de electrodos y lecturas del medidor en **Figura 11-4.**. Estas ubicaciones y lecturas deben estudiarse cuidadosamente, y el lector debe poder explicar las causas de las respectivas lecturas del medidor. Debido a que la despolarización se propaga en todas las direcciones a través del corazón, las diferencias de potencial que se muestran en la figura persisten solo durante unas milésimas de segundo, y las mediciones de voltaje reales solo se pueden lograr con un aparato de registro de alta velocidad.

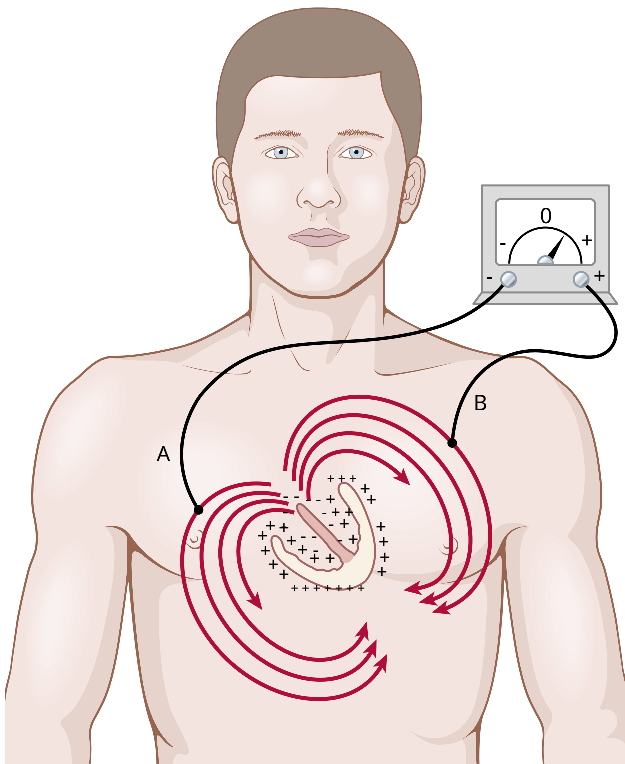


Figura 11-5. Flujo de corriente en el tórax alrededor de ventrículos parcialmente despolarizados. *A* y *B* son electrodos.

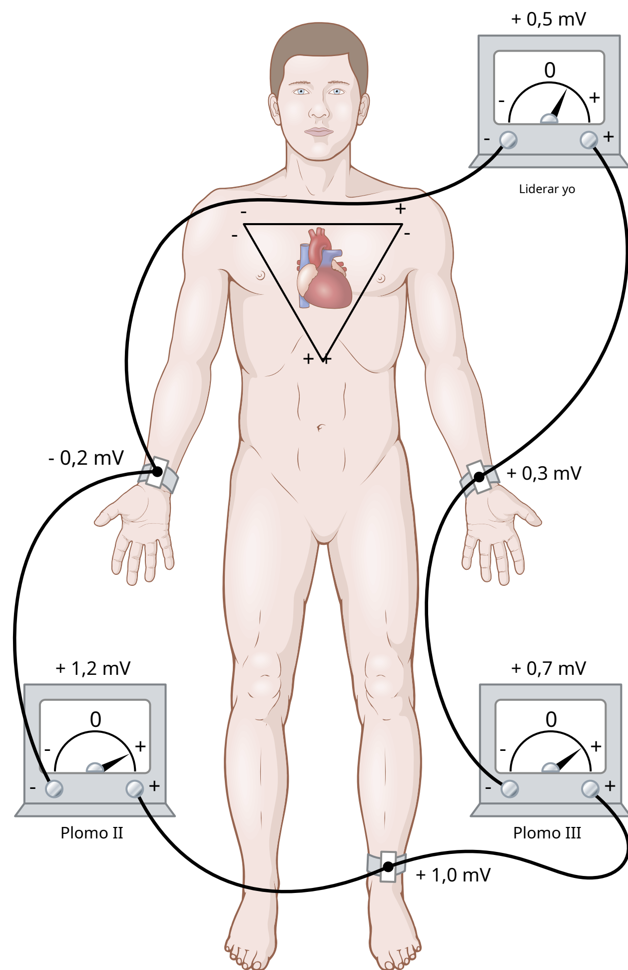


Figura 11-6. Disposición convencional de electrodos para registrar los cables electrocardiográficos estándar. El triángulo de Einthoven se superpone al pecho.

Flujo de corrientes eléctricas en el pecho alrededor del corazón

Figura 11-5 muestra el músculo ventricular que se encuentra dentro del tórax. Incluso los pulmones, aunque en su mayoría están llenos de aire, conducen la electricidad en un grado sorprendente, y los fluidos de otros tejidos que rodean el corazón conducen la electricidad con mayor facilidad. Por lo tanto, el corazón está realmente suspendido en un medio conductor. Cuando una parte de los ventrículos se despolariza y, por lo tanto, se vuelve electronegativa con respecto al resto, la corriente eléctrica fluye desde el área despolarizada al área polarizada en grandes rutas tortuosas, como se indica en la figura.

Debe recordarse de la discusión del sistema de Purkinje en Capítulo 10 que el impulso cardíaco llega primero a los ventrículos del tabique y poco después se propaga a las superficies internas del resto de los ventrículos, como lo muestran las áreas rojas y los signos negativos en **Figura 11-5** . Este proceso proporciona electronegatividad en el interior de los ventrículos y electropositividad en las paredes externas de los ventrículos, con corriente eléctrica fluyendo a través de los fluidos que rodean los ventrículos a lo largo de trayectorias elípticas, como lo demuestran las flechas curvas en la figura. Si uno promedia algebraicamente todas las líneas de flujo de corriente (las líneas elípticas),*el flujo de corriente promedio ocurre con negatividad hacia la base del corazón y con positividad hacia el ápice*.

Durante la mayor parte del resto del proceso de despolarización, la corriente también continúa fluyendo en esta misma dirección, mientras que la despolarización se propaga desde el endocardio. superficie hacia afuera a través de la masa muscular ventricular. Luego, inmediatamente antes de que la despolarización haya completado su curso a través de los ventrículos, la dirección promedio del flujo de corriente se invierte durante aproximadamente 0.01 segundos, fluyendo desde el vértice ventricular hacia la base, porque la última parte del corazón que se despolariza son las paredes externas del corazón. ventrículos cerca de la base del corazón.

Por lo tanto, en los ventrículos cardíacos normales, la corriente fluye de negativo a positivo principalmente en la dirección desde la base del corazón hacia el vértice. durante casi todo el ciclo de despolarización, excepto al final. Si un medidor está conectado a electrodos en la superficie del cuerpo, como se muestra en**Figura 11-5**, el electrodo más cercano a la base será negativo, mientras que el electrodo más cercano al vértice será positivo, y el medidor de registro mostrará un registro positivo en el ECG.

CABLES ELECTROCARDIOGRÁFICOS

Tres derivaciones bipolares estándar para extremidades

Figura 11-6. muestra las conexiones eléctricas entre las extremidades del paciente y el electrocardiógrafo para registrar

ECG del llamado *Cables estándar bipolares para extremidades.* El término *bipolar* significa que el ECG se registra a partir de dos electrodos ubicados en diferentes lados del corazón, en este caso, en las extremidades. Por lo tanto, un cable no es un solo cable que se conecta desde el cuerpo, sino una combinación de dos cables y sus electrodos para hacer un circuito completo entre el cuerpo y el electrocardiógrafo. El electrocardiógrafo en cada caso está representado por un medidor eléctrico en el diagrama, aunque el electrocardiógrafo real es un sistema informático de alta velocidad con una pantalla electrónica.

Plomo I. Al registrar la derivación I de la extremidad, el terminal negativo del electrocardiógrafo se conecta al brazo derecho y el terminal positivo al brazo izquierdo. Por lo tanto, cuando el punto donde el brazo derecho se conecta al tórax es electronegativo con respecto al punto donde se conecta el brazo izquierdo, el electrocardiógrafo registra positivamente, es decir, por encima de la línea de voltaje cero en el ECG. Cuando ocurre lo contrario, el electrocardiógrafo registra por debajo de la línea.

Plomo II. Para registrar la derivación II de la extremidad, el terminal negativo del electrocardiógrafo se conecta al brazo derecho y el terminal positivo se conecta a la pierna izquierda. Por tanto, cuando el brazo derecho es negativo con respecto a la pierna izquierda, el electrocardiógrafo registra positivamente.

Plomo III. Para registrar la derivación III de la extremidad, el terminal negativo del electrocardiógrafo se conecta al brazo izquierdo y el terminal positivo se conecta a la pierna izquierda. Esta configuración significa que el electrocardiógrafo registra positivamente cuando el brazo izquierdo es negativo con respecto a la pierna izquierda.

Triángulo de Einthoven. En **Figura 11-6.**, el triangulo, llamado *Triángulo de Einthoven*, se dibuja alrededor del área del corazón. Este triángulo ilustra que los dos brazos y la pierna izquierda forman los ápices de un triángulo que rodea el corazón. Los dos ápices en la parte superior del triángulo representan los puntos en los que los dos brazos se conectan eléctricamente con los fluidos alrededor del corazón, y el vértice inferior es el punto en el que la pierna izquierda se conecta con los fluidos.

Ley de Einthoven. La ley de Einthoven establece que si los ECG se registran simultáneamente con las tres derivaciones de las extremidades, la suma de los potenciales registrados en las derivaciones I y III será igual al potencial en la derivación II:

Potencial de Plomo I + Potencial de Plomo III = Potencial de Plomo II

En otras palabras, si los potenciales eléctricos de dos de los tres cables electrocardiográficos del miembro bipolar se conocen en un instante dado, el tercero puede determinarse simplemente sumando los dos primeros. Sin embargo, tenga en cuenta que los signos positivos y negativos de las diferentes derivaciones deben observarse al realizar esta suma.

Por ejemplo, supongamos que momentáneamente, como se señala en **Figura 11-6.**, el brazo derecho es −0,2 milivoltios (negativo) con respecto al potencial medio del cuerpo, el brazo izquierdo es de +0,3 milivoltios (positivo) y la pierna izquierda es de +1,0 milivoltios (positivo). Observando los medidores en la figura, se puede ver que el plomo I registra un potencial positivo de +0.5 milivoltios porque esta es la diferencia entre los −0.2 milivoltios en el brazo derecho y los +0.3 milivoltios en el brazo izquierdo. De manera similar, el plomo III registra un potencial positivo de + 0,7 milivoltios, y el plomo II registra un potencial positivo de + 1,2 milivoltios porque son las diferencias de potencial instantáneas entre los respectivos pares de extremidades.

Ahora, observe que la suma de los voltajes en las derivaciones I y III es igual a la tensión en la derivación II; es decir, 0,5 más 0,7 es igual a 1.2. Matemáticamente, este principio, llamado ley de Einthoven, es válido en cualquier momento dado mientras se registran los tres ECG bipolares "estándar".

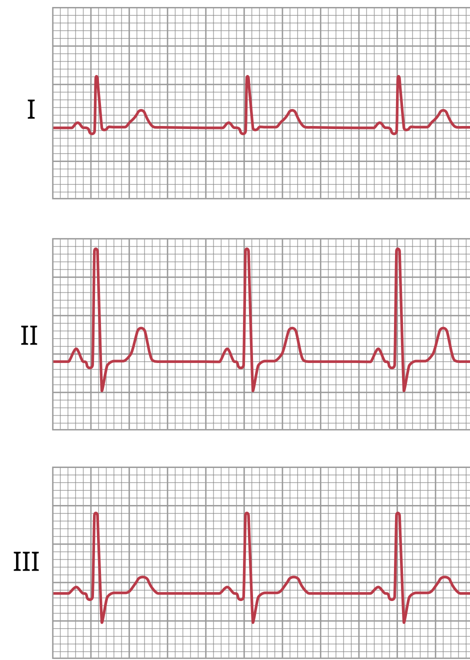


Figura 11-7. Electrocardiogramas normales registrados a partir de las tres derivaciones electrocardiográficas estándar (I-III).

Electrocardiogramas normales registrados a partir de las tres derivaciones bipolares estándar de las extremidades. **Figura 11-7.** muestra grabaciones de los ECG en las derivaciones I, II y III. Es obvio que los ECG de estas tres derivaciones son similares entre sí porque todos registran ondas P positivas y ondas T positivas, y la mayor parte del complejo QRS también es positiva en cada ECG. Al analizar los tres ECG, se puede demostrar, con mediciones cuidadosas y con la debida observancia de las polaridades, que en cualquier instante dado, la suma de los potenciales en las derivaciones I y III es igual al potencial en la derivación II, lo que ilustra la validez de la de Einthoven. ley.

Debido a que los registros de todas las derivaciones bipolares de las extremidades son similares entre sí, no importa mucho qué derivación se registra cuando se desea diagnosticar diferentes arritmias cardíacas, ya que el diagnóstico de arritmias depende principalmente del tiempo.

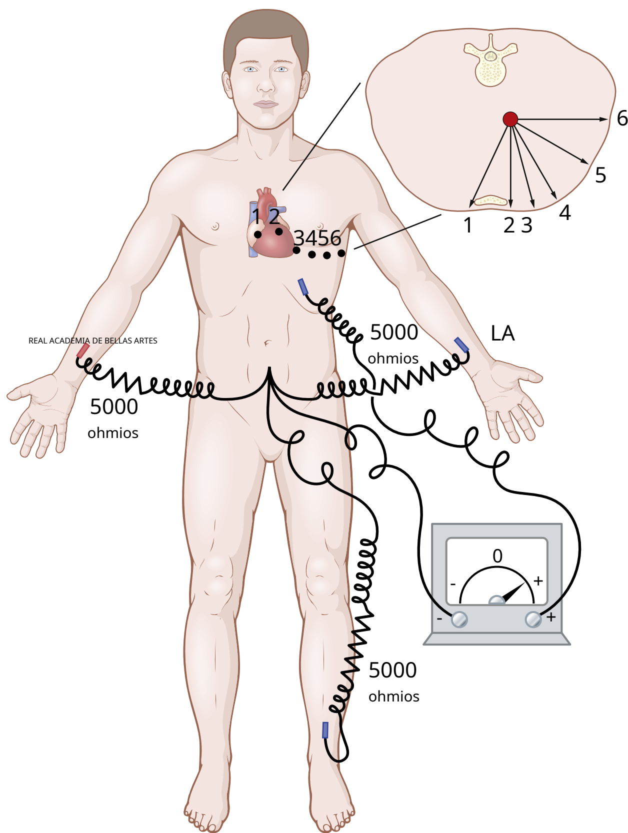


Figura 11-8. Conexiones del cuerpo con el electrocardiógrafo para registrar los cables del tórax. LA, brazo izquierdo; RA, brazo derecho.

relaciones entre las diferentes ondas del ciclo cardíaco. Sin embargo, cuando se quiere diagnosticar daño en el músculo ventricular o auricular o en el sistema de conducción de Purkinje, es muy importante qué derivaciones se registran, porque las anomalías de la contracción del músculo cardíaco o la conducción del impulso cardíaco cambian notablemente los patrones de los ECG en algunas derivaciones todavía. puede que no afecte a otros cables. La interpretación electrocardiográfica de estos dos tipos de afecciones (miopatías cardíacas y arritmias cardíacas) se analiza por separado enCapítulos 12 y 13.

Plomos precordiales

A menudo, los ECG se registran con un electrodo colocado en la superficie anterior del tórax directamente sobre el corazón en uno de los puntos que se muestran en **Figura 11-8.**. Este electrodo está conectado al terminal positivo del electrocardiógrafo y al electrodo negativo, llamado*electrodo indiferente* o *Terminal central de Wilson,* está conectado a través de resistencias eléctricas iguales al brazo derecho, brazo izquierdo y pierna izquierda, todo al mismo tiempo, como también se muestra en la figura. Por lo general, se registran seis derivaciones torácicas estándar, una a la vez, desde la pared torácica anterior, y el electrodo torácico se coloca secuencialmente en los seis puntos que se muestran en el diagrama.
Las diferentes grabaciones se conocen como derivaciones V_1, V_2, V_3, V_4, V_5, y V_6.

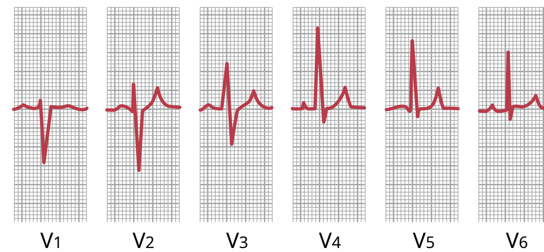


Figura 11-9. Electrocardiogramas normales registrados a partir de las seis derivaciones torácicas estándar.

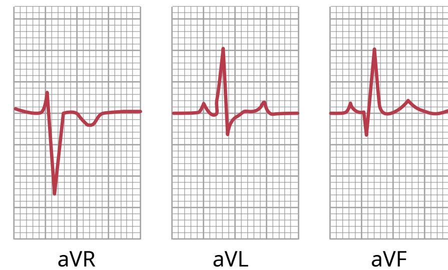


Figura 11-10. Electrocardiogramas normales registrados a partir de las tres derivaciones unipolares aumentadas de las extremidades.

Figura 11-9. ilustra los ECG del corazón sano registrados a partir de estas seis derivaciones torácicas estándar. Debido a que las superficies del corazón están cerca de la pared torácica, cada cable torácico registra principalmente el potencial eléctrico de la musculatura cardíaca inmediatamente debajo del electrodo. Por lo tanto, anomalías relativamente pequeñas en los ventrículos, particularmente en la pared ventricular anterior, pueden causar cambios marcados en los ECG registrados por derivaciones torácicas individuales.

En derivaciones V_1 y V_2, las grabaciones QRS de la normal corazón son principalmente negativos porque, como se muestra en **Figura 11-8**, el electrodo torácico de estos cables está más cerca de la base del corazón que del vértice, y la base del corazón es la dirección de la electronegatividad durante la mayor parte del proceso de despolarización ventricular. Por el contrario, el Complejos QRS en derivaciones V_4, V_5, y V_6 son principalmente positivos porque el electrodo torácico en estos cables está más cerca del ápice del corazón, que es la dirección de la electropositividad durante la mayor parte de la despolarización.

Cables de extremidades aumentados

Otro sistema de pistas de uso generalizado es el *cables de extremidad aumentados*. En este tipo de registro, dos de las ramas se conectan mediante resistencias eléctricas al terminal negativo del electrocardiógrafo, y la tercera rama se conecta al terminal positivo. Cuando el terminal positivo está en el brazo derecho, el cable se conoce como cable aVR; cuando está en el brazo izquierdo, se conoce como derivación aVL; y cuando está en la pierna izquierda, se conoce como la derivación aVF.

Las grabaciones normales de las derivaciones de las extremidades aumentadas se muestran en **Figura 11-10**. Todas son similares a las grabaciones estándar de derivaciones de extremidades, excepto que la grabación de

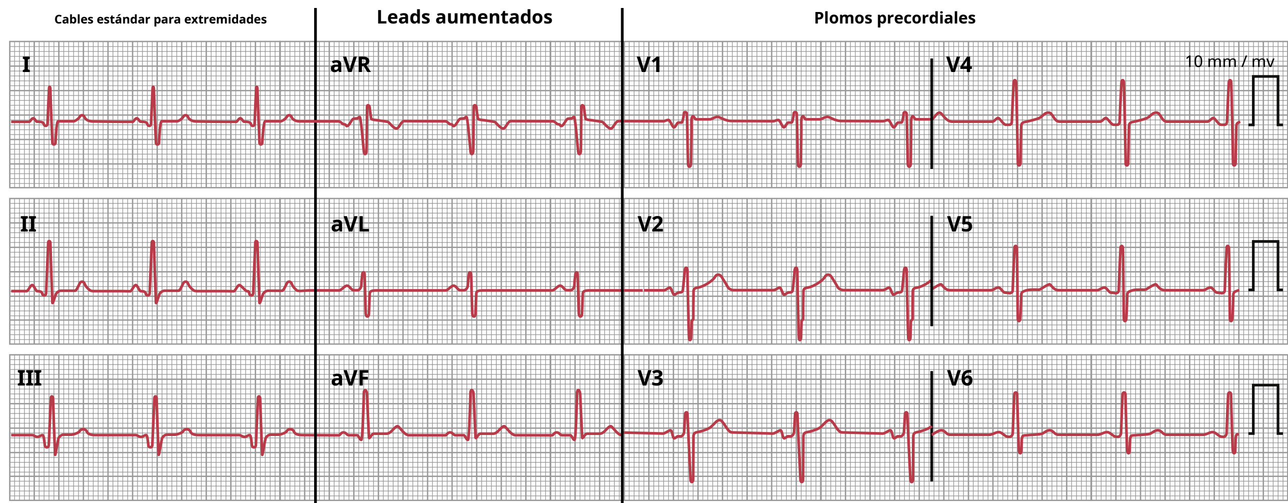


Figura 11-11. Electrocardiograma normal de 12 derivaciones.

el cable aVR está invertido. (¿Por qué ocurre esta inversión? Estudie las conexiones de polaridad al electrocardiógrafo para determinar la respuesta a esta pregunta).

Pantalla electrocardiográfica

Los clientes potenciales se muestran normalmente en tres grupos como en **Figura 11-11**: las derivaciones bipolares estándar de las extremidades (I, II, III) seguidas de las derivaciones aumentadas (aVR, aVL y aVF) y luego las derivaciones precordiales (V_1–V_6).

Electrocardiografía ambulatoria

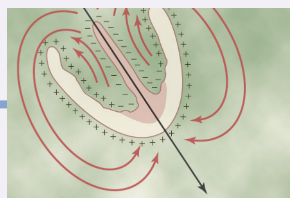
Los ECG estándar proporcionan una evaluación de los eventos eléctricos cardíacos durante un breve período, generalmente mientras el paciente está en reposo. En afecciones asociadas con anomalías poco frecuentes pero importantes de los ritmos cardíacos, puede ser útil examinar el ECG durante un período más prolongado, lo que permite evaluar los fenómenos eléctricos cardíacos cambiantes que son transitorios y pueden pasarse por alto con un ECG estándar en reposo. La extensión del ECG para permitir la evaluación de eventos eléctricos cardíacos mientras el paciente deambula durante las actividades diarias normales se denomina*electrocardiografía ambulatoria*.

La monitorización electrocardiográfica ambulatoria se utiliza normalmente cuando un paciente presenta síntomas que se cree que son causados por arritmias transitorias u otras anomalías cardíacas transitorias. Estos síntomas pueden incluir dolor en el pecho, síncope (desmayo) o casi síncope, mareos y latidos cardíacos irregulares (palpitaciones). La información crucial necesaria para diagnosticar arritmias transitorias graves u otras afecciones cardíacas es un registro de un ECG durante el momento preciso en que se produce el síntoma. Estos dispositivos también se pueden utilizar para detectar arritmias cardíacas asintomáticas como la fibrilación auricular que pueden aumentar el riesgo de formación de émbolos, que a su vez pueden, causar accidentes cerebrovasculares. Debido a que la variabilidad diaria en la frecuencia de las arritmias es sustancial, la detección a menudo requiere una monitorización electrocardiográfica ambulatoria durante todo el día.

Hay varias categorías de registradores electrocardiográficos ambulatorios. Los registradores continuos (monitores Holter) se utilizan típicamente durante 24 a 48 horas para investigar la relación de los síntomas y los eventos electrocardiográficos que es probable que ocurran dentro de ese período de tiempo. Los registradores intermitentes se utilizan durante períodos más prolongados (de semanas a meses) para proporcionar breves grabaciones intermitentes para la detección de eventos que ocurren con poca frecuencia; estas grabaciones suelen ser iniciadas por el paciente cuando experimenta síntomas. En algunos casos, un dispositivo pequeño, del tamaño de un clip grande y llamado*registrador de bucle implantable*, se implanta justo debajo de la piel en el pecho para controlar la actividad eléctrica del corazón de forma continua durante 2 a 3 años. El dispositivo puede programarse para iniciar un registro cuando la frecuencia cardíaca desciende por debajo o aumenta por encima de un nivel predeterminado, o puede ser activado manualmente por el paciente cuando ocurre un síntoma como mareo. Las mejoras en la tecnología digital de estado sólido y los registradores equipados con microprocesadores ahora permiten la transmisión continua o intermitente de datos electrocardiográficos digitales a través de líneas telefónicas, y los sofisticados sistemas de software brindan un rápido análisis computarizado en línea de los datos a medida que se adquieren. También se están desarrollando dispositivos portátiles más nuevos, incluidos relojes o dispositivos de control electrocardiográfico de mano, para el control del ritmo cardíaco en el hogar.

Bibliografía

Consulte la bibliografía para Capítulo 13.



CAPÍTULO 1 2

UN ITIII

Interpretación electrocardiográfica del músculo cardíaco y Anormalidades del flujo sanguíneo coronario: análisis vectorial

De la discusión en Capítulo 10 de transmisión de impulsos a través del corazón, es obvio que cualquier cambio en el patrón de esta transmisión puede causar potenciales eléctricos anormales alrededor del corazón y, en consecuencia, alterar las formas de las ondas en el electrocardiograma (ECG). Por este motivo, las anomalías más graves del músculo cardíaco pueden diagnosticarse analizando los contornos de las ondas en las diferentes derivaciones electrocardiográficas.

ANÁLISIS VECTORIAL DE ELECTROCARDIOGRAMAS

LOS VECTORES PUEDEN REPRESENTAR POTENCIALES ELÉCTRICOS

Para comprender cómo las anomalías cardíacas afectan los contornos del ECG, primero se debe familiarizar con el concepto de *vectores* y *análisis vectorial* aplicado a los potenciales eléctricos dentro y alrededor del corazón. EnCapítulo 11, señalamos que la corriente cardíaca fluye en una dirección particular en el corazón en un instante dado durante el ciclo cardíaco. Avector es una flecha que apunta en la dirección del potencial eléctrico generado por el flujo de corriente,*con la punta de flecha en la dirección positiva.*Además, por convención, la longitud de la flecha se dibuja *proporcional a la tensión del potencial.*

Vector resultante en el corazón en cualquier instante dado. El área sombreada y los signos menos **Figura 12-1** muestran despolarización del tabique ventricular y de partes de las paredes endocárdicas apicales de los dos ventrículos. En el instante de la excitación del corazón, la corriente eléctrica fluye entre las áreas despolarizadas dentro del corazón y las áreas no despolarizadas en el exterior del corazón, como lo indican las flechas elípticas largas. Algo de corriente también fluye dentro de las cámaras del corazón directamente desde las áreas despolarizadas hacia las áreas aún polarizadas. En general, fluye considerablemente más corriente hacia abajo desde la base de los ventrículos hacia el vértice que hacia arriba. Por lo tanto, el vector sumado del potencial generado en este instante particular, llamado*vector medio instantáneo,* está representado por el largo *flecha negra* dibujado a través del centro de los ventrículos en una dirección desde la base hacia el ápice. Además, debido a que la corriente sumada es bastante grande, el potencial es grande y el vector es largo.

LA DIRECCIÓN DE UN VECTOR SE DENOTA EN TÉRMINOS DE GRADOS

Cuando un vector es exactamente horizontal y se dirige hacia el lado izquierdo de la persona, se dice que el vector se extiende en la dirección de 0 grados, como se muestra en **Figura 12-2**. Desde este punto de referencia cero, la escala de vectores gira en el sentido de las agujas del reloj; cuando el vector se extiende desde arriba y hacia abajo, tiene una dirección de +90 grados, cuando se extiende de izquierda a derecha de la persona, tiene una dirección de + 180 grados, y cuando se extiende hacia arriba, tiene una dirección de -90 (o +270) grados.

En un corazón normal, la dirección promedio del vector durante la propagación de la onda de despolarización a través de los ventrículos, llamada *vector QRS medio,* es de aproximadamente +59 grados, que se muestra mediante un vector *A* dibujado a través del centro de **Figura 12-2** en la dirección de + 59 grados. Esto significa que durante la mayor parte de la onda de despolarización, el vértice del corazón permanece positivo con respecto a la base del corazón, como se analiza más adelante en este capítulo.

EJE PARA CADA PLOMO BIPOLAR ESTÁNDAR Y CADA PLOMO UNIPOLAR PARA EXTREMIDADES

En Capítulo 11, se describen las tres derivaciones bipolares estándar y las tres unipolares de extremidad. Cada cable es en realidad un par de electrodos conectados al cuerpo en lados opuestos del corazón, y la dirección del electrodo negativo al electrodo positivo se llama*eje* del plomo. La derivación I se registra a partir de dos electrodos colocados respectivamente en los dos brazos. Debido a que los electrodos se encuentran exactamente en la dirección horizontal, con el electrodo positivo a la izquierda, el eje de la derivación I es de 0 grados.

En el registro de la derivación II, los electrodos se colocan en el brazo derecho y la pierna izquierda. El brazo derecho se conecta al torso en la esquina superior derecha y la pierna izquierda se conecta en la esquina inferior izquierda. Por lo tanto, la dirección de esta derivación es de aproximadamente +60 grados.

Mediante un análisis similar, se puede ver que la derivación III tiene un eje de aproximadamente +120 grados, la derivación aVR, +210 grados, la derivación aVF, +90 grados y la derivación aVL, −30 grados. Las direcciones de los ejes de todos estos cables se muestran en**Figura 12-3**, que se conoce como el *sistema de referencia hexagonal.* Las polaridades de los electrodos se muestran con el signo más

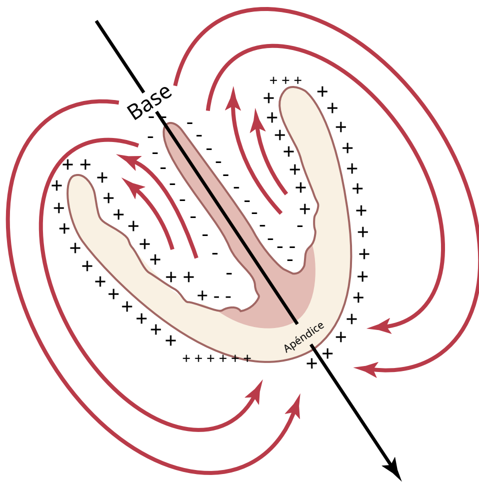


Figura 12-1 El vector medio a través de los ventrículos parcialmente despolarizados va desde la base del ventrículo izquierdo hacia el ápice.

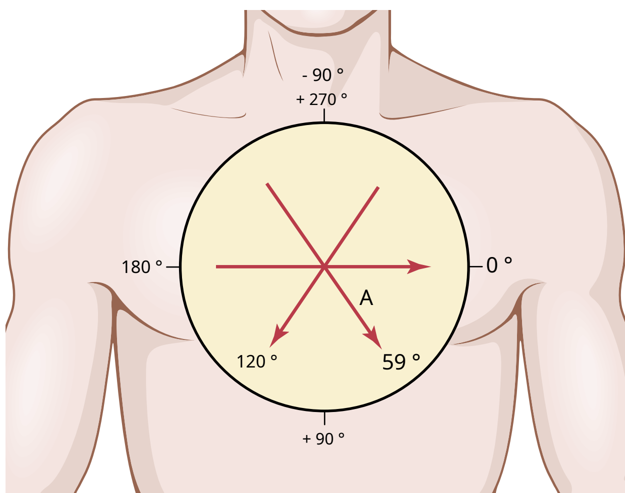


Figura 12-2 Vectores dibujados para representar potenciales para varios corazones diferentes y el eje del potencial (expresado en grados) para cada corazón.

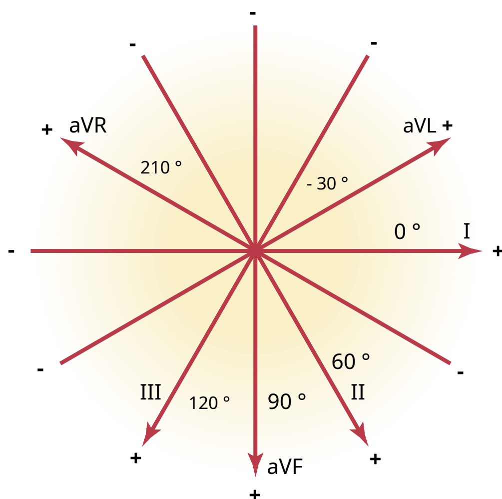


Figura 12-3 Ejes de las tres derivaciones bipolares y tres unipolares.

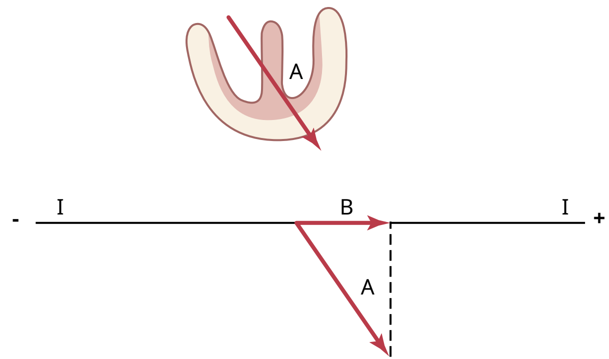


Figura 12-4. Determinación de un vector proyectado B a lo largo del eje de la derivación I cuando el vector A representa el potencial instantáneo en los ventrículos.

y signos menos en la figura. *El lector debe aprender estos ejes y sus polaridades, en particular para las derivaciones I, II y III de la extremidad bipolar, para comprender el resto de este capítulo.*

ANÁLISIS VECTORIAL DE POTENCIALES REGISTRADOS EN DIFERENTES LÍDERES

Figura 12-4. muestra un corazón parcialmente despolarizado, con vector *A* que representa la dirección media instantánea del flujo de corriente en los ventrículos. En este caso, la dirección del vector es +55 grados y el voltaje del potencial, representado por la longitud del vector*A,*
es 2 milivoltios. En el diagrama debajo del corazón, vector*A* se muestra de nuevo, y se dibuja una línea para representar el eje de la derivación I en la dirección de 0 grados. Para determinar qué parte del voltaje en el vector*A* será registrado en plomo
I, se dibuja una línea perpendicular al eje de la derivación I desde la punta del vector *A* al eje principal I, y un llamado *vector proyectado (B)* se dibuja a lo largo del eje I de la derivación. La flecha de este vector proyectado apunta hacia el extremo positivo del eje de la derivación I, lo que significa que el registro que se registra momentáneamente en el ECG de la derivación I es positivo. El voltaje instantáneo registrado será igual a la longitud de*B* dividido por la longitud de *A* multiplicado por 2 milivoltios, o aproximadamente 1 milivoltio.

Figura 12-5 muestra otro ejemplo de análisis vectorial. En este ejemplo, vector*A* representa el potencial eléctrico y su eje en un instante dado durante la despolarización ventricular en un corazón en el que el lado izquierdo del corazón se despolariza más rápidamente que el lado derecho. En este caso, el vector instantáneo tiene una dirección de 100 grados y su voltaje es nuevamente de 2 milivoltios. Para determinar el potencial realmente registrado en la derivación I, dibujamos una línea perpendicular desde la punta del vector*A* al eje principal I y encontrar el vector proyectado *B.* Vector *B* es muy corto, y esta vez es en la dirección negativa, lo que indica que en este instante en particular, el registro en la derivación I será negativo (por debajo de la línea cero en el ECG), y el voltaje registrado será pequeño, alrededor de −0,3 milivoltios. Esta figura demuestra que *cuando el vector en el corazón está en una dirección casi perpendicular al eje de la derivación, el voltaje registrado en el ECG de esta derivación es muy bajo.* En cambio,

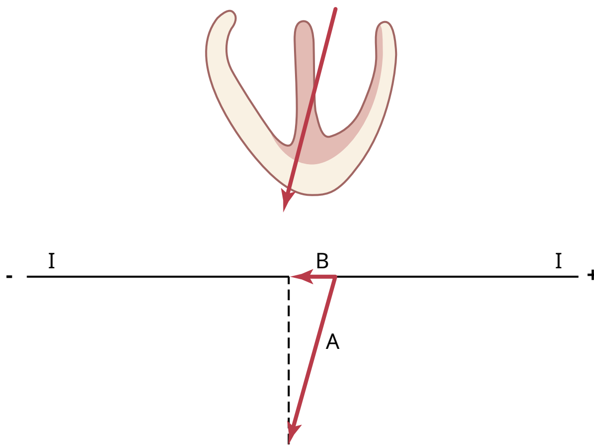


Figura 12-5 Determinación del vector proyectado B a lo largo del eje de la derivación I cuando el vector A representa el potencial instantáneo en el ventrículos.

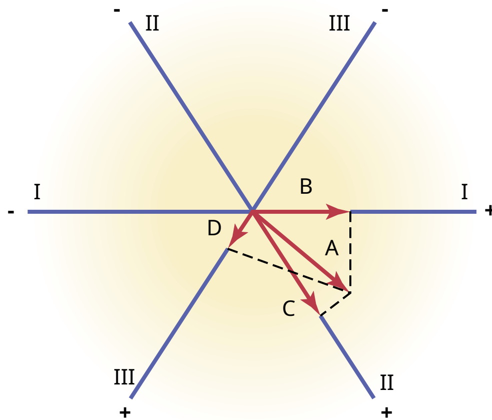


Figura 12-6. Determinación de los vectores proyectados en las derivaciones I, II y III cuando el vector A representa el potencial instantáneo en los ventrículos.

cuando el vector del corazón tiene casi exactamente el mismo eje que el eje de la derivación, se registrará esencialmente todo el voltaje del vector.

Análisis vectorial de potenciales en las tres derivaciones bipolares estándar de las extremidades. En **Figura 12-6.**, vector *A* representa el potencial eléctrico instantáneo de un corazón parcialmente despolarizado. Para determinar el potencial registrado en este instante en el ECG para cada una de las tres derivaciones bipolares estándar de la extremidad, las líneas perpendiculares (la*líneas punteadas*) se extraen de la punta del vector *A* a las tres líneas que representan los ejes de los tres cables estándar diferentes, como se muestra en la figura. El vector proyectado*B* representa el potencial registrado en ese instante en la derivación I, vector proyectado *C* representa el potencial en la derivación II y el vector proyectado *D* describe el potencial en el plomo III. En cada uno de ellos, el registro en el ECG es positivo, es decir, por encima de la línea cero, porque los vectores proyectados apuntan en direcciones positivas a lo largo de los ejes de todas las derivaciones. El potencial en el plomo I (vector*B*) es aproximadamente la mitad del potencial real en el corazón (vector *A*), en la derivación II (vector *C*), es casi

igual al del corazón y, en la derivación III (vector *D*), es aproximadamente un tercio de la que se encuentra en el corazón.

Se puede utilizar un análisis idéntico para determinar los potenciales registrados en derivaciones de extremidades aumentadas, excepto que los ejes respectivos de las derivaciones aumentadas (ver **Figura 12-3**) se utilizan en lugar de los ejes de derivación de extremidad bipolar estándar utilizados para **Figura 12-6.**.

ANÁLISIS VECTORIAL DEL ELECTROCARDIOGRAMA NORMAL

VECTORES QUE OCURREN EN INTERVALOS SUCESIVOS DURANTE LA DESPOLARIZACIÓN DE LOS VENTRÍCULOS: EL COMPLEJO QRS

Cuando el impulso cardíaco ingresa a los ventrículos a través del haz auriculoventricular, la primera parte de los ventrículos que se despolariza es la superficie endocárdica izquierda del tabique. Luego, la despolarización se propaga rápidamente para involucrar ambas superficies endocárdicas del tabique, como lo muestra la porción sombreada más oscura del ventrículo en**Figura 12-7.*A***. A continuación, la despolarización se extiende a lo largo de las superficies endocárdicas del resto de los dos ventrículos, como se muestra en **Figura 12-7.*B*** y ***C***. Finalmente, se disemina a través del músculo ventricular hacia el exterior del corazón, como se muestra progresivamente en**Figura 12-7.*C*** para ***mi***. En cada etapa de

Figura 12-7., ***A*** para ***mi***, el instantáneo
El potencial eléctrico medio de los ventrículos está representado por un vector rojo superpuesto al ventrículo en cada figura. A continuación, cada uno de estos vectores se analiza mediante el método descrito en la sección anterior para determinar los voltajes que se registrarán en cada instante en cada una de las tres derivaciones electrocardiográficas estándar. A la derecha de cada figura se muestra el desarrollo progresivo del complejo QRS electrocardiográfico.*Tenga en cuenta que un vector positivo en una derivación provocará un registro en el ECG por encima de la línea cero, mientras que un vector negativo provocará un registro por debajo de la línea cero.*

Antes de continuar con la consideración del análisis vectorial, es esencial que este análisis de los sucesivos vectores normales presentados en **Figura 12-7.** ser entendido. Cada uno de estos análisis debe estudiarse en detalle mediante el procedimiento que se proporciona aquí. A continuación, se ofrece un breve resumen de esta secuencia.

En **Figura 12-7.*A***, el músculo ventricular acaba de comenzar ser despolarizado, lo que representa un instante de aproximadamente 0,01 segundos después del inicio de la despolarización. En este momento, el vector es corto porque solo una pequeña parte de los ventrículos (el tabique) está despolarizada. Por lo tanto, todos los voltajes electrocardiográficos son bajos, como se registra a la derecha del músculo ventricular para cada una de las derivaciones. El voltaje en la derivación II es mayor que los voltajes en las derivaciones I y III porque el vector del corazón se extiende principalmente en la misma dirección que el eje de la derivación II.

En **Figura 12-7.*B***, que representa aproximadamente 0,02 segundos
Una vez después del inicio de la despolarización, el vector cardíaco es largo porque gran parte de la masa muscular ventricular se ha despolarizado. Por tanto, han aumentado los voltajes en todos los cables electrocardiográficos.

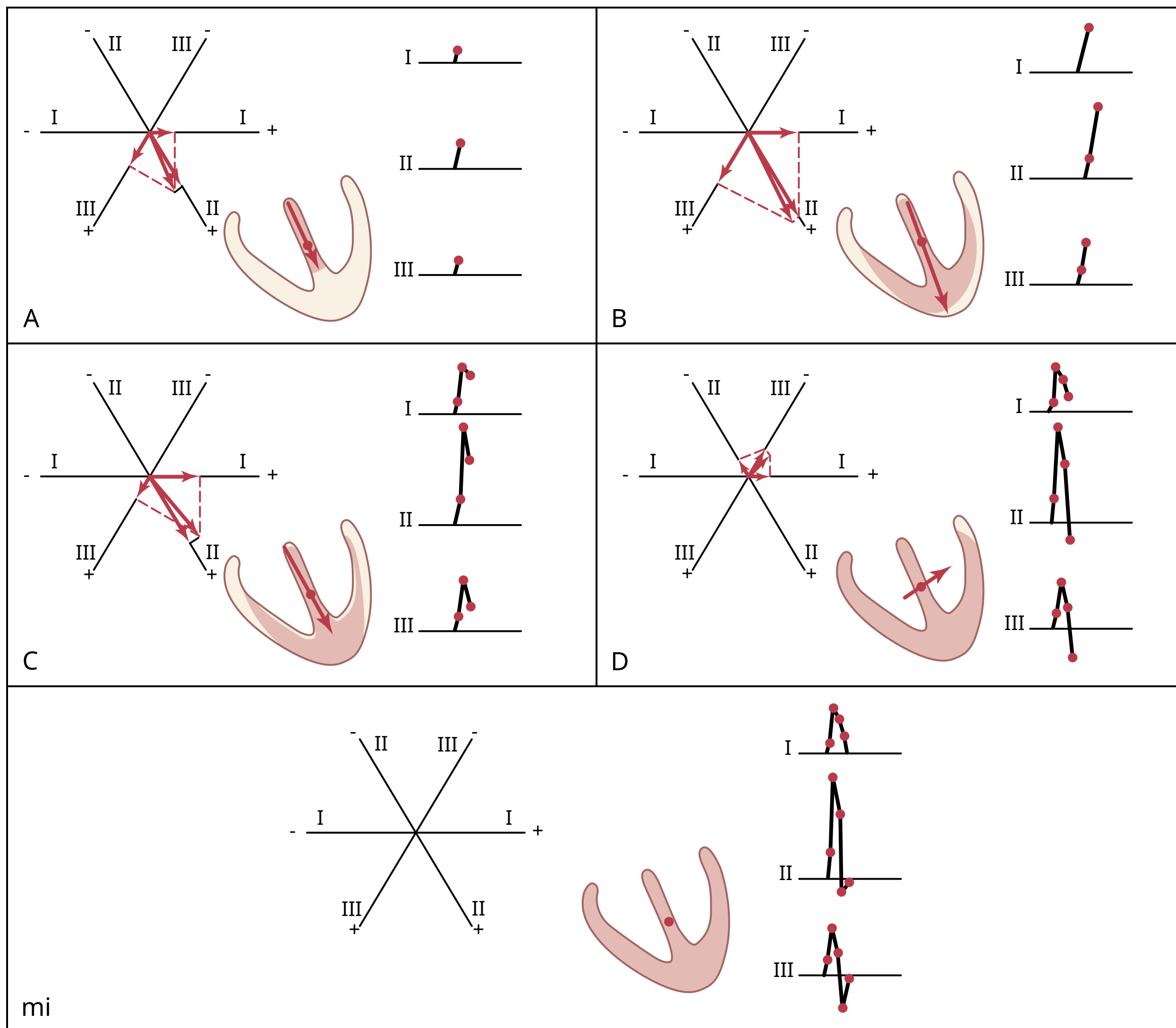


Figura 12-7. Las áreas sombreadas de los ventrículos están despolarizadas (-); las áreas no sombreadas todavía están polarizadas (+). Se muestran los vectores ventriculares y los complejos QRS 0,01 segundos después del inicio de la despolarización ventricular.**(A),** 0.02 segundos después del inicio de la despolarización **(B),** 0.035 segundos después del inicio de la despolarización **(C),** 0.05 segundos después del inicio de la despolarización **(D),** y una vez completada la despolarización de los ventrículos, 0,06 segundos después del inicio **(MI).**

En **Figura 12-7.***C*, aproximadamente 0.035 segundos después del inicio de despolarización, el vector cardíaco se acorta y los voltajes electrocardiográficos registrados son más bajos, porque el exterior del vértice cardíaco ahora es electronegativo, neutralizando gran parte de la positividad en las otras superficies epicárdicas del corazón. Además, el eje del vector comienza a desplazarse hacia el lado izquierdo del tórax porque el ventrículo izquierdo se despolariza un poco más lentamente que el ventrículo derecho. Por lo tanto, la relación entre el voltaje en la derivación I y la de la derivación III está aumentando.

En **Figura 12-7.***D*, aproximadamente 0.05 segundos después del inicio de la despolarización, el vector cardíaco apunta hacia la base del ventrículo izquierdo, y es corto porque sólo una porción diminuta del músculo ventricular todavía está polarizada positiva. Debido a la dirección del vector en este momento, los voltajes registrados en las derivaciones II y III son ambos negativos, es decir, por debajo de la línea, mientras que la tensión de la derivación I sigue siendo positiva.

En **Figura 12-7.***mi*, alrededor de 0.06 segundos después del inicio de la despolarización, toda la masa muscular ventricular se despolariza para que no fluya corriente alrededor del corazón y no se genere potencial eléctrico. El vector se vuelve cero y los voltajes en todos los cables se vuelven cero.

Por tanto, los complejos QRS se completan en las tres derivaciones bipolares estándar de las extremidades.

A veces, el complejo QRS tiene una ligera depresión negativa al comienzo en una o más de las derivaciones, que no se muestra en **Figura 12-7.**; esta depresión es la onda Q. Cuando ocurre, es causado por la despolarización inicial del lado izquierdo del tabique antes del lado derecho, lo que crea un vector débil de izquierda a derecha durante una fracción de segundo antes de que ocurra el vector habitual de base a vértice. La mayor deflexión positiva mostrada en**Figura 12-7.** es la onda R, y la deflexión negativa final es la onda S.

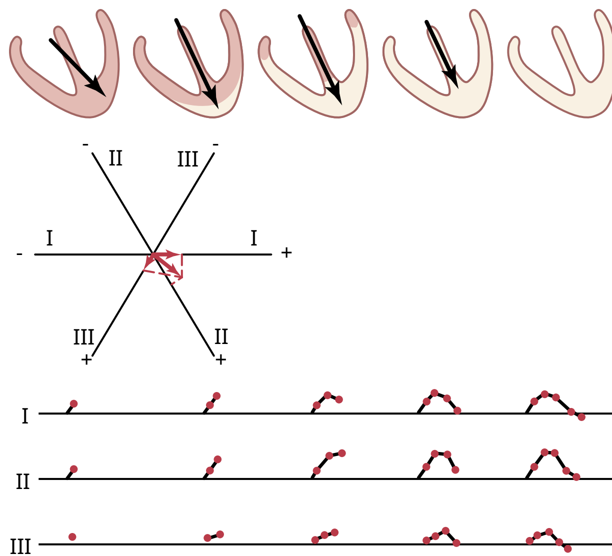


Figura 12-8. Generación de la onda T durante la repolarización de los ventrículos, mostrando también el análisis vectorial de la primera etapa de repolarización. El tiempo total desde el comienzo de la onda T hasta su final es de aproximadamente 0,15 segundos.

ELECTROCARDIOGRAMA DURANTE LA REPOLARIZACIÓN VENTRI-CULAR: LA ONDA T

Una vez que el músculo ventricular se ha despolarizado, aproximadamente 0,15 segundos después, comienza la repolarización y continúa hasta completarse, aproximadamente a los 0,35 segundos. Esta repolarización provoca la onda T en el ECG.

Dado que el tabique y las áreas endocárdicas del músculo ventricular se despolarizan primero, parece lógico que estas áreas también se repolaricen primero. Sin embargo, este no es el caso habitual, porque el tabique y otras áreas endocárdicas tienen un período de contracción más prolongado que la mayoría de las superficies externas del corazón. Por lo tanto,*la mayor parte de la masa muscular ventricular que se repolariza primero es toda la superficie externa de los ventrículos, especialmente cerca del vértice del corazón.* Las áreas endocárdicas, por el contrario, normalmente se repolarizan en último lugar. Se postula que esta secuencia de repolarización es causada por la presión arterial alta dentro de los ventrículos durante la contracción, lo que reduce en gran medida el flujo sanguíneo coronario al endocardio, lo que ralentiza la repolarización en las áreas endocárdicas.

Debido a que las superficies apicales externas de los ventrículos se repolarizan antes que las superficies internas, el extremo positivo del vector ventricular general durante la repolarización está hacia el vértice del corazón. *Como resultado, la onda T normal en las tres derivaciones bipolares de las extremidades es positiva, que también es la polaridad de la mayor parte del complejo QRS normal.*

En **Figura 12-8.**, cinco etapas de repolarización de la ven-

Los trículos se indican por un aumento progresivo de las áreas de bronceado claro, las áreas repolarizadas. En cada etapa, el vector se extiende desde la base del corazón hacia el ápice hasta que desaparece en la última etapa. Al principio, el vector es relativamente pequeño porque el área de repolarización es pequeña. Posteriormente, el vector se vuelve más fuerte debido a mayores grados

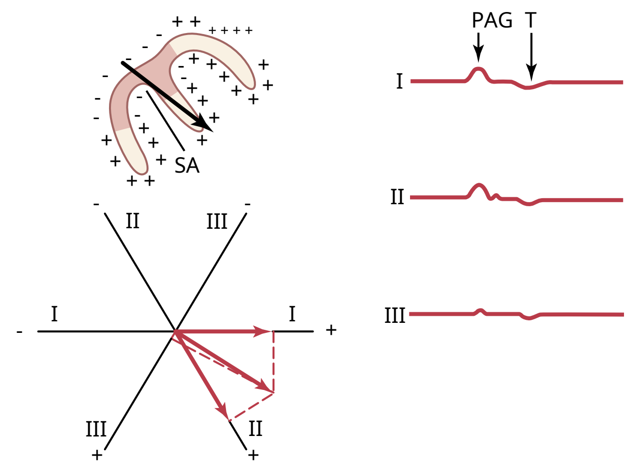


Figura 12-9. Despolarización de las aurículas y generación de la onda P que muestra el vector máximo a través de las aurículas y los vectores resultantes en las tres derivaciones estándar. En el*Derecha* son las ondas P y T auriculares. SA, nodo sinoauricular.

de repolarización. Finalmente, el vector se vuelve más débil nuevamente porque las áreas de despolarización que aún persisten se vuelven tan leves que la cantidad total de flujo de corriente disminuye. Estos cambios también demuestran que el vector es mayor cuando aproximadamente la mitad del corazón está en estado polarizado y aproximadamente la mitad está despolarizada.

Los cambios en los ECG de las tres derivaciones estándar de las extremidades durante la repolarización se anotan debajo de cada uno de los ventrículos, lo que representa las etapas progresivas de la repolarización. Por lo tanto, durante aproximadamente 0,15 segundos, el período de tiempo necesario para que tenga lugar todo el proceso, se genera la onda T del ECG.

DESPOLARIZACIÓN AURICULAR: LA ONDA P

La despolarización de las aurículas comienza en el nódulo sinusal y se extiende en todas direcciones sobre las aurículas. Por lo tanto, el punto de electronegatividad original en las aurículas se encuentra aproximadamente en el punto de entrada de la vena cava superior donde se encuentra el nodo sinusal, y la dirección de la despolarización inicial se indica mediante el vector negro en**Figura 12-9.**. Además, el vector permanece generalmente en esta dirección durante todo el proceso de despolarización auricular normal. Debido a que esta dirección generalmente se encuentra en las direcciones positivas de los ejes de las tres derivaciones I, II y III estándar de la extremidad bipolar, los ECG registrados desde las aurículas durante la despolarización también suelen ser positivos en las tres derivaciones, como se muestra en**Figura 12-9.**. Este registro de despolarización auricular se conoce como onda P auricular.

RepolarizacióndelAtria: el TWaveAuricular. La diseminación de la despolarización a través del músculo auricular es *mucho más lento que en los ventrículos* porque las aurículas no tienen un sistema de Purkinje para la conducción rápida de la señal de despolarización. Por lo tanto, la musculatura alrededor del nódulo sinusal se despolariza mucho antes que la musculatura en las partes distales de las aurículas. Como consecuencia,*el área de las aurículas que también se repolariza primero es la región del nódulo sinusal, el área que originalmente se despolarizó primero.*

Así, cuando comienza la repolarización, la región alrededor del nódulo sinusal se vuelve positiva con respecto al resto de las aurículas. Por tanto, el vector de repolarización auricular es *hacia atrás al vector de despolarización.* (Tenga en cuenta que esto es opuesto al efecto que ocurre en los ventrículos.) Por lo tanto, como se muestra a la derecha en **Figura 12-9.**, la llamada onda T auricular sigue aproximadamente 0,15 segundos después de la onda P auricular, pero esta onda T está en el lado opuesto de la línea de referencia cero de la onda P; es decir, normalmente es negativo en lugar de positivo en las tres derivaciones bipolares estándar de las extremidades.

En un ECG normal, el *auricular* La onda T aparece aproximadamente al mismo tiempo que aparece el complejo QRS de los ventrículos. Por lo tanto, casi siempre está totalmente oscurecido por las grandes *ventricular* Complejo QRS, aunque en algunos estados muy anormales sí aparece en el ECG registrado.

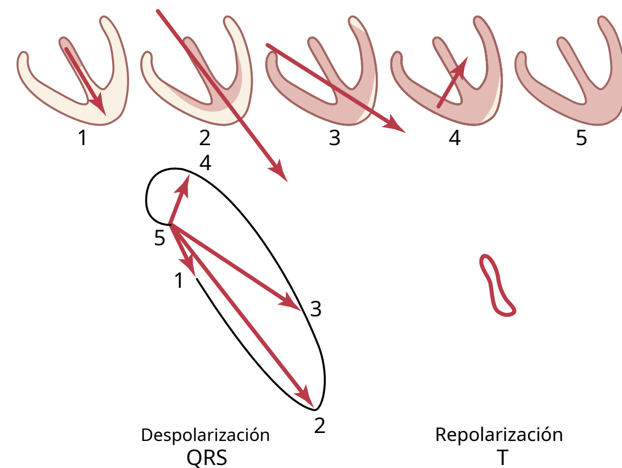


Figura 12-10 Vectorcardiogramas QRS y T.

Vectorcardiograma

Como se señaló anteriormente, el vector del flujo de corriente a través del corazón cambia rápidamente a medida que el impulso se propaga por el miocardio. Cambia en dos aspectos. Primero, el vector aumenta y disminuye de longitud debido al aumento y disminución del voltaje del vector. En segundo lugar, el vector cambia de dirección debido a cambios en la dirección promedio del potencial eléctrico del corazón. los *vectorcardiograma* describe estos cambios en diferentes momentos durante el ciclo cardíaco, como se muestra en **Figura 12-10**.

En el gran vectorcardiograma de **Figura 12-10**, punto 5 es el *punto de referencia cero,* y este punto es el extremo negativo de todos los vectores sucesivos. Mientras que el músculo cardíaco está polarizado entre los latidos del corazón, el extremo positivo del vector permanece en el punto cero porque no hay potencial eléctrico vectorial. Sin embargo, tan pronto como la corriente comienza a fluir a través de los ventrículos al comienzo de la despolarización ventricular, el extremo positivo del vector abandona el punto de referencia cero.

Cuando el tabique se despolariza por primera vez, el vector se extiende hacia abajo, hacia el vértice de los ventrículos, pero es relativamente débil, lo que genera la primera porción del vectorcardiograma ventricular, como lo muestra el extremo positivo del vector 1. A medida que aumenta el músculo ventricular se despolariza, el vector se vuelve cada vez más fuerte, normalmente oscilando ligeramente hacia un lado. Por lo tanto, el vector 2 de **Figura 12-10** representa el estado de despolarización de los ventrículos aproximadamente 0,02 segundos después del vector 1. Después de otros 0,02 segundos, el vector 3 representa el potencial y el vector 4 aparece en otros 0,01 segundos. Finalmente, los ventrículos se despolarizan totalmente y el vector vuelve a ser cero, como se muestra en el punto 5.

La figura elíptica generada por los extremos positivos de los vectores se llama *Vectorcardiograma QRS.*

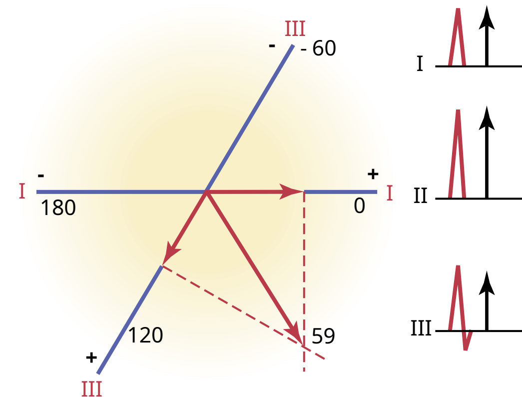


Figura 12-11 Trazar el eje eléctrico medio de los ventrículos a partir de dos derivaciones electrocardiográficas (derivaciones I y III).

EJE ELÉCTRICO MEDIO DEL QRS VENTRICULAR Y SU SIGNIFICADO

El vectorcardiograma durante la despolarización ventricular (el vectorcardiograma QRS) que se muestra en **Figura 12-10** es el de un corazón normal. Tenga en cuenta que durante la mayor parte del ciclo de la despolarización ventricular, la dirección del potencial eléctrico (negativo a positivo) es desde la base de los ventrículos hacia el vértice. Esta dirección preponderante del potencial durante la despolarización desde la base hasta el vértice del corazón se llama *eje eléctrico medio de los ventrículos*. El eje eléctrico medio de los ventrículos normales es de 59 grados. En muchas condiciones patológicas del corazón, esta dirección cambia notablemente, a veces incluso a los polos opuestos del corazón.

DETERMINACIÓN DEL EJE ELÉCTRICO A PARTIR DE ELECTROCARDIOGRAMAS DE PLOMO ESTÁNDAR

Clínicamente, el eje eléctrico del corazón generalmente se estima a partir de los ECG estándar de derivación bipolar de la extremidad en lugar del vectorcardiograma. **Figura 12-11** muestra un método para realizar esta estimación. Después de registrar las derivaciones estándar, se determina el potencial neto y la polaridad de las grabaciones en las derivaciones I y III. A la cabeza de **Figura 12-11**, el registro es positivo, y en la derivación III, el registro es principalmente positivo pero negativo durante parte del ciclo. Si alguna parte de una grabación es negativa, *este potencial negativo se resta de la parte positiva de*

el potencial para determinar el *potencial neto* para esa pista, como se muestra en el *flecha* a la derecha del complejo QRS para la derivación III. Luego, cada potencial neto para las derivaciones I y III se traza en los ejes de las derivaciones respectivas, con la base del potencial en el punto de intersección de los ejes, como se muestra en**Figura 12-11**.

Para determinar el vector del potencial eléctrico medio ventricular QRS total, se trazan líneas perpendiculares (la *líneas puntedas* en la figura) de los ápices de las derivaciones I y III, respectivamente. El punto de intersección de estas dos líneas perpendiculares (discontinuas) representa, por análisis vectorial, el vértice de la*significar* El vector QRS en los ventrículos y el punto de intersección de los ejes de la derivación I y III representa el extremo negativo del vector medio. por lo tanto, el*vector QRS medio* se dibuja entre estos dos puntos. El potencial promedio aproximado generado por los ventrículos durante la despolarización está representado por la longitud de este vector QRS medio, y el eje eléctrico medio está representado por la dirección del vector medio. Por tanto, la orientación del eje eléctrico medio de los ventrículos normales, determinada en**Figura 12-11**, es 59 grados positivos (+59 grados).

CONDICIONES VENTRICULARES ANORMALES QUE CAUSAN DESVIACIÓN DEL EJE

Aunque el eje eléctrico medio de los ventrículos tiene un promedio de aproximadamente 59 grados, este eje puede oscilar, incluso en un corazón normal, de aproximadamente 20 grados a aproximadamente 100 grados. Las causas de las variaciones normales son principalmente diferencias anatómicas en el sistema de distribución de Purkinje o en la propia musculatura de diferentes corazones. Sin embargo, una serie de condiciones anormales del corazón pueden causar una desviación del eje más allá de los límites normales, como se describe a continuación.

Cambio en la posición del corazón en el pecho. Si el corazón está angulado hacia la izquierda, el eje eléctrico medio del corazón también *se desplaza hacia la izquierda*. Tal cambio ocurre (1) al final de la espiración profunda, (2) cuando una persona se acuesta, porque el contenido abdominal presiona hacia arriba contra el diafragma, y (3) con bastante frecuencia en personas obesas, cuyos diafragmas normalmente presionan hacia arriba contra el corazón. todo el tiempo como resultado del aumento de la adiposidad visceral.

Asimismo, la angulación del corazón hacia la derecha hace que el eje eléctrico medio de los ventrículos *cambiar a la derecha*. Este cambio ocurre (1) al final de una inspiración profunda, (2) cuando una persona se pone de pie y (3) normalmente en personas altas y delgadas cuyos corazones cuelgan hacia abajo.

Hipertrofia de un ventrículo. Cuando un ventrículo se hipertrofia mucho, *el eje del corazón se desplaza hacia el ventrículo hipertrofiado* por dos razones. Primero, hay más músculo en el lado hipertrofiado del corazón que en el otro lado, lo que permite la generación de un mayor potencial eléctrico en ese lado. En segundo lugar, se requiere más tiempo para que viaje la onda de despolarización.

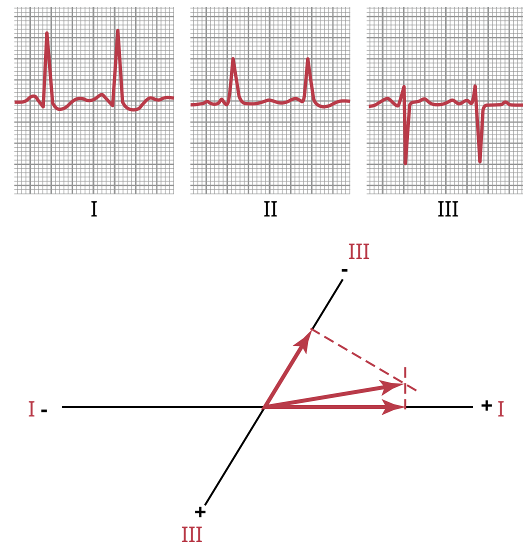


Figura 12-12 Desviación del eje a la izquierda en un *corazón hipertenso (ventrículo izquierdo hipertrófico)*. Tenga en cuenta también el complejo QRS ligeramente prolongado.

a través del ventrículo hipertrofiado que a través del ventrículo normal. En consecuencia, el*normal* ventrículo se despolariza considerablemente antes de la *hipertrofiado* ventrículo, y esta situación provoca un vector fuerte desde el lado normal del corazón hacia el lado hipertrofiado, que permanece fuertemente cargado positivamente. Por tanto, el eje se desvía hacia el ventrículo hipertrofiado.

Análisis vectorial de la desviación del eje izquierdo resultante de la hipertrofia del ventrículo izquierdo. Figura 12-12 muestra los tres ECG estándar de derivación bipolar de la extremidad. El análisis vectorial demuestra la desviación del eje a la izquierda, con el eje eléctrico medio apuntando en la dirección de -15 grados. Este es un ECG típico causado por un aumento de la masa muscular del ventrículo izquierdo. En este caso, la desviación del eje fue causada por*hipertensión* (presión arterial alta), lo que provocó la hipertrofia del ventrículo izquierdo para que pudiera bombear sangre contra la presión arterial sistémica elevada. Una imagen similar de la desviación del eje izquierdo ocurre cuando el ventrículo izquierdo se hipertrofia como resultado de*estenosis valvular aórtica, insuficiencia valvular aórtica*, o *afecciones cardíacas congénitas* en el que el ventrículo izquierdo se agranda mientras que el ventrículo derecho sigue siendo de tamaño relativamente normal.

Análisis vectorial de la desviación del eje derecho resultante de la hipertrofia del ventrículo derecho. El ECG de **Figura 12-13** muestra una desviación intensa del eje derecho, a un eje eléctrico de 170 grados, que está a 111 grados a la derecha del eje QRS ventricular medio normal de 59 grados. La desviación del eje derecho demostrada en esta figura fue causada por la hipertrofia del ventrículo derecho como resultado de *estenosis congénita de la válvula pulmonar*. La desviación del eje derecho también puede ocurrir en otras afecciones cardíacas congénitas que causan hipertrofia del ventrículo derecho, como *tetralogía de Fallot* y *defecto del tabique interventricular*.

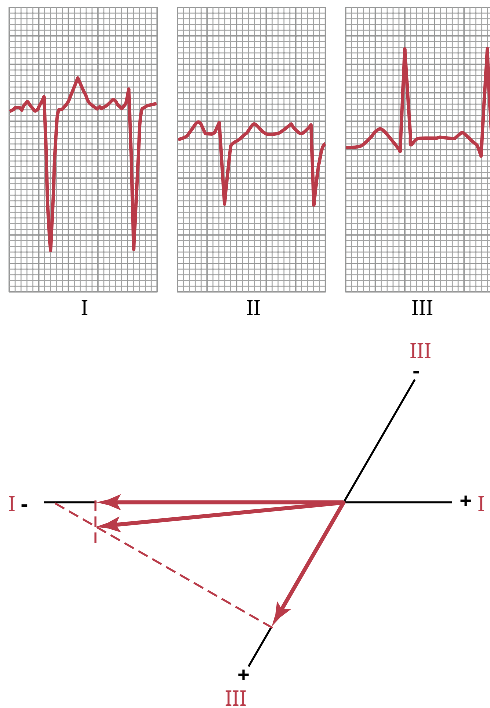


Figura 12-13 Un electrocardiograma de alto voltaje para una persona con *estenosis congénita de la válvula pulmonar con hipertrofia ventricular derecha.* También se observa una desviación intensa del eje derecho y un complejo QRS ligeramente prolongado.

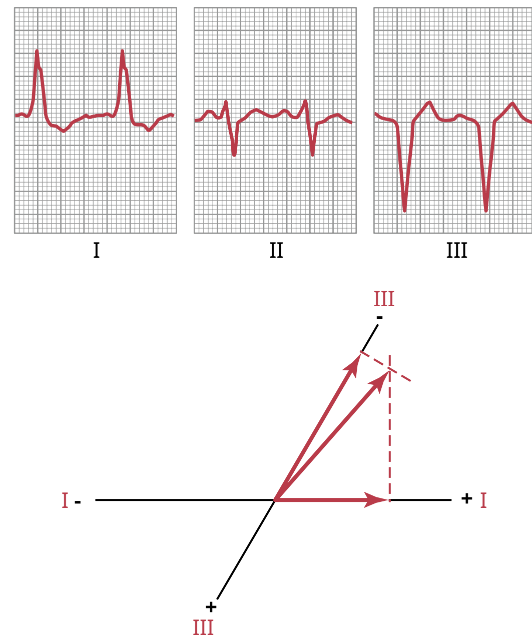


Figura 12-14 Desviación del eje izquierdo causada por *bloqueo de rama izquierda.* Tenga en cuenta también el complejo QRS muy prolongado.

El bloque de bifurcación del paquete provoca una desviación del eje. Por lo general, las paredes laterales de los dos ventrículos se despolarizan casi en el mismo instante porque las ramas izquierda y derecha del haz del sistema de Purkinje transmiten el impulso cardíaco a las dos paredes ventriculares casi al mismo tiempo. Como resultado, los potenciales generados por los dos ventrículos (en los dos lados opuestos del corazón) casi se neutralizan entre sí. Sin embargo, si solo una de las ramas principales del haz está bloqueada, el impulso cardíaco se propaga a través del ventrículo normal antes de que se extienda por el otro ventrículo. Por tanto, no se produce la despolarización de los dos ventrículos, ni siquiera casi al mismo tiempo, y los potenciales de despolarización no se neutralizan entre sí. Como resultado, la desviación del eje se produce de la siguiente manera.

Análisis vectorial de la desviación del eje izquierdo en el bloque de rama izquierda del haz. Cuando se bloquea la rama izquierda del haz, la despolarización cardíaca se propaga a través del ventrículo derecho de dos a tres veces más rápido que a través del ventrículo izquierdo. En consecuencia, gran parte del ventrículo izquierdo permanece polarizado hasta 0,1 segundos después de que el ventrículo derecho se ha despolarizado por completo. Así, el ventrículo derecho se vuelve electronegativo, mientras que el ventrículo izquierdo permanece electropositivo durante la mayor parte del proceso de despolarización, y un vector fuerte se proyecta desde el ventrículo derecho hacia el ventrículo izquierdo. En otras palabras, se produce una desviación intensa del eje izquierdo de aproximadamente -50 grados porque el extremo positivo del vector apunta hacia el ventrículo izquierdo. Esta situación se demuestra en**Figura 12-14**, que muestra una desviación típica del eje izquierdo resultante del bloqueo de rama izquierda.

Debido a la lentitud de la conducción de los impulsos cuando el sistema de Purkinje está bloqueado, además de la desviación del eje, la duración del complejo QRS se prolonga mucho como resultado de la extrema lentitud de la despolarización en el lado afectado del corazón. Se puede ver este efecto al observar los anchos excesivos de las ondas QRS en **Figura 12-14** (discutido con mayor detalle más adelante en este capítulo). Este complejo QRS extremadamente prolongado diferencia el bloqueo de rama de la desviación del eje causada por la hipertrofia.

Análisis vectorial de la desviación del eje derecho en el bloque de rama derecha del haz. Cuando se bloquea la rama derecha del haz, el ventrículo izquierdo se despolariza mucho más rápidamente que el ventrículo derecho y, por tanto, el lado izquierdo de los ventrículos se vuelve electronegativo hasta 0,1 segundos antes que el derecho. Por tanto, se desarrolla un vector fuerte, con su extremo negativo hacia el ventrículo izquierdo y su extremo positivo hacia el ventrículo derecho. En otras palabras, se produce una intensa desviación del eje a la derecha. En**Figura 12-15**, se demuestra la desviación del eje a la derecha causada por el bloqueo de rama derecha y se analiza su vector; este análisis muestra un eje de aproximadamente 105 grados en lugar de los 59 grados normales y un complejo QRS prolongado debido a la conducción lenta.

CONDICIONES QUE CAUSAN VOLTAJES ANORMALES DEL COMPLEJO QRS

AUMENTO DE VOLTAJE EN LOS CONDUCTORES DE EXTREMIDADES BIPOLARES ESTÁNDAR

Normalmente, los voltajes en las tres derivaciones bipolares estándar de las extremidades, medidos desde el pico de la onda R hasta la parte inferior de la onda S, varían entre 0,5 y 2,0 milivoltios, y la derivación III suele registrar la más baja.

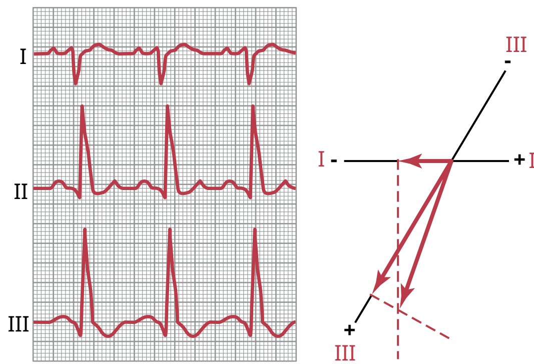


Figura 12-15 Desviación del eje derecho causada por *bloqueo de rama derecha del haz de His.* Tenga en cuenta también el complejo QRS muy prolongado.

voltaje y conduzca II el voltaje más alto. Sin embargo, estas relaciones no son invariables, incluso para el corazón normal. En general, cuando la suma de los voltajes de todos los complejos QRS de las tres derivaciones estándar es superior a 4 milivoltios, se considera que el paciente tiene un ECG de alto voltaje.

La causa de los complejos QRS de alto voltaje suele ser el aumento de la masa muscular del corazón, que normalmente es el resultado de *hipertrofia del músculo* en respuesta a una carga excesiva en una parte del corazón o en la otra. Por ejemplo, el ventrículo derecho se hipertrofia cuando debe bombear sangre a través de una válvula pulmonar estenótica o cuando la presión arterial pulmonar está elevada, y el ventrículo izquierdo se hipertrofia cuando una persona tiene presión arterial sistémica alta. La mayor cantidad de músculo genera un aumento de electricidad alrededor del corazón. Como resultado, los potenciales eléctricos registrados en los cables electrocardiográficos son considerablemente mayores de lo normal, como se muestra en**Figuras 12-12** y **12-13**.

TENSIÓN DISMINUIDA DEL ELECTROCARDIOGRAMA

Disminución del voltaje causado por miopatías cardíacas. Una de las causas más comunes de disminución del voltaje del complejo QRS es una serie de *infartos de miocardio antiguos* con resultante *masa muscular disminuida.* Esta condición también hace que la onda de despolarización se mueva lentamente a través de los ventrículos y evita que grandes porciones del corazón se despolaricen masivamente de una vez. En consecuencia, esta condición provoca cierta prolongación del complejo QRS, junto con la disminución del voltaje.**Figura 12-16** muestra un ECG típico de bajo voltaje con prolongación del complejo QRS, que es común después de múltiples infartos pequeños del corazón que han causado retrasos locales en la conducción de los impulsos y voltajes reducidos debido a la pérdida de masa muscular a lo largo de los ventrículos. Las enfermedades infiltrativas del miocardio también provocan un voltaje ECG bajo. Por ejemplo, en la amiloidosis cardíaca, las proteínas anormales se infiltran en el miocardio, lo que lleva a una reducción de los voltajes, en particular en los cables de las extremidades.

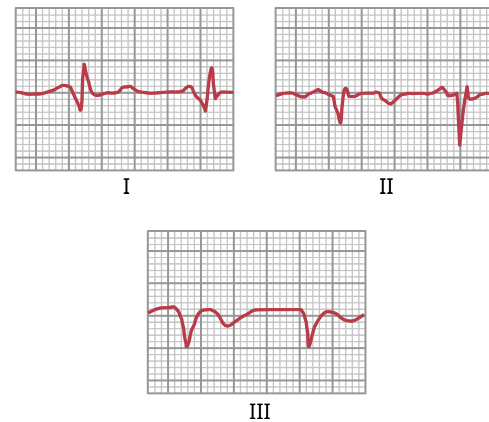


Figura 12-16 Un electrocardiograma de bajo voltaje después de un daño local en los ventrículos causado por un *infarto de miocardio previo*.

Disminución de voltaje causado por condiciones que rodean el corazón. Una de las causas más importantes de disminución del voltaje en los cables electrocardiográficos es el exceso *líquido en el pericardio (derrame pericárdico).* Debido a que el líquido extracelular conduce fácilmente las corrientes eléctricas, una gran parte de la electricidad que sale del corazón se conduce de una parte del corazón a otra a través del líquido pericárdico. Así, este derrame efectivamente “cortocircuita” los potenciales eléctricos generados por el corazón, disminuyendo los voltajes electrocardiográficos que llegan a las superficies externas del cuerpo.*Derrame pleural*, en menor medida, también puede cortocircuitar la electricidad alrededor del corazón de modo que los voltajes en la superficie del cuerpo y en los ECG disminuyan.

Enfisema pulmonar puede disminuir los potenciales electrocardiográficos, pero por una razón diferente a la del derrame pericárdico. En personas con enfisema pulmonar, la conducción de corriente eléctrica a través de los pulmones se deprime considerablemente debido a una cantidad excesiva de aire en los pulmones. Además, la cavidad torácica se agranda y los pulmones tienden a envolver el corazón en mayor medida de lo normal. Por lo tanto, los pulmones actúan como aislantes para evitar la propagación de voltaje eléctrico desde el corazón a la superficie del cuerpo, lo que da como resultado una disminución de los potenciales electrocardiográficos en los diversos cables.

PATRONES PROLONGADOS Y EXTRAÑOS DEL COMPLEJO QRS

HIPERTROFIA O DILATACIÓN CARDÍACA PROLONGAN EL COMPLEJO QRS

El complejo QRS dura mientras la despolarización continúe propagándose a través de los ventrículos, es decir, mientras parte de los ventrículos esté despolarizada y parte todavía esté polarizada. Por lo tanto,*conducción prolongada* del impulso a través de los ventrículos siempre provoca un complejo QRS prolongado. Esta prolongación a menudo ocurre cuando uno o ambos ventrículos están hipertrofiados o dilatados debido a la vía más larga que debe recorrer el impulso. El complejo QRS normal dura de 0,06 a 0,08 segundos, mientras que en la hipertrofia o dilatación del ventrículo izquierdo o derecho, el complejo QRS puede prolongarse de 0,09 a 0,12 segundos.

EL BLOQUE DEL SISTEMA PURKINJE PROLONGA EL COMPLEJO QRS

Cuando las fibras de Purkinje están bloqueadas, el impulso cardíaco debe ser conducido por el músculo ventricular en lugar de a través del sistema de Purkinje. Esta acción reduce la velocidad de conducción de los impulsos a aproximadamente un tercio de lo normal. Por tanto, si se produce el bloqueo completo de una de las ramas del haz, la duración del complejo QRS suele incrementarse a 0,14 segundos o más.

En general, se considera que un complejo QRS es anormalmente largo cuando dura más de 0,09 segundos. Cuando dura más de 0,12 segundos, es casi seguro que la prolongación sea causada por un bloqueo patológico en algún lugar del sistema de conducción ventricular, como lo muestran los ECG para el bloqueo de rama del haz en**Cifras. 12-14** y **12-15**.

CONDICIONES QUE PROVOCAN COMPLEJOS QRS EXTRAÑOS

Los patrones extraños del complejo QRS generalmente son causados por dos condiciones: (1) destrucción del músculo cardíaco en varias áreas a lo largo del sistema ventricular, con reemplazo de este músculo por tejido cicatricial; y (2) múltiples bloqueos locales pequeños en la conducción de impulsos en muchos puntos del sistema de Purkinje. Como resultado, la conducción del impulso cardíaco se vuelve irregular, provocando cambios rápidos en los voltajes y desviaciones del eje. Esta irregularidad a menudo causa picos dobles o incluso triples en algunas de las derivaciones electrocardiográficas, como como los que se muestran en **Figura 12-14**.

ACTUAL DE LESIÓN

Muchas anomalías cardíacas diferentes, especialmente aquellas que dañan el músculo cardíaco, pueden hacer que parte del corazón permanezca parcial o totalmente *despolarizado todo el tiempo*. Cuando ocurre esta condición, la corriente fluye entre las áreas patológicamente despolarizadas y normalmente polarizadas, incluso entre los latidos del corazón. Esta condición se llama*corriente de lesión*. Tenga en cuenta especialmente que*la parte lesionada del corazón es negativa, porque esta es la parte que se despolariza y emite cargas negativas a los fluidos circundantes, mientras que el resto del corazón es neutral o en polaridad positiva.*

Algunas anomalías que pueden causar una corriente de lesión son las siguientes: (1) *trauma mecánico,* lo que a veces hace que las membranas permanezcan tan permeables que la repolarización completa no puede tener lugar; (2)*procesos infecciosos* que dañan las membranas musculares; y (3)*isquemia de áreas locales del músculo cardíaco causada por oclusiones coronarias locales*, que es la causa más común de una corriente de lesión en el corazón. Durante la isquemia, el músculo cardíaco no dispone de suficientes nutrientes del suministro de sangre coronaria para mantener la polarización normal de la membrana.

EFECTO DE LA CORRIENTE DE LESIÓN EN EL COMPLEJO QRS

En **Figura 12-17**, una pequeña área en la base del ventrículo izquierdo se ha infartado recientemente (es decir, hay pérdida del flujo sanguíneo coronario). Por lo tanto, durante el intervalo TP, es decir, cuando el músculo ventricular normal está totalmente polarizado de forma anormal*negativo* la corriente todavía fluye desde el área infartada en la base del ventrículo izquierdo y se extiende hacia el resto de los ventrículos.

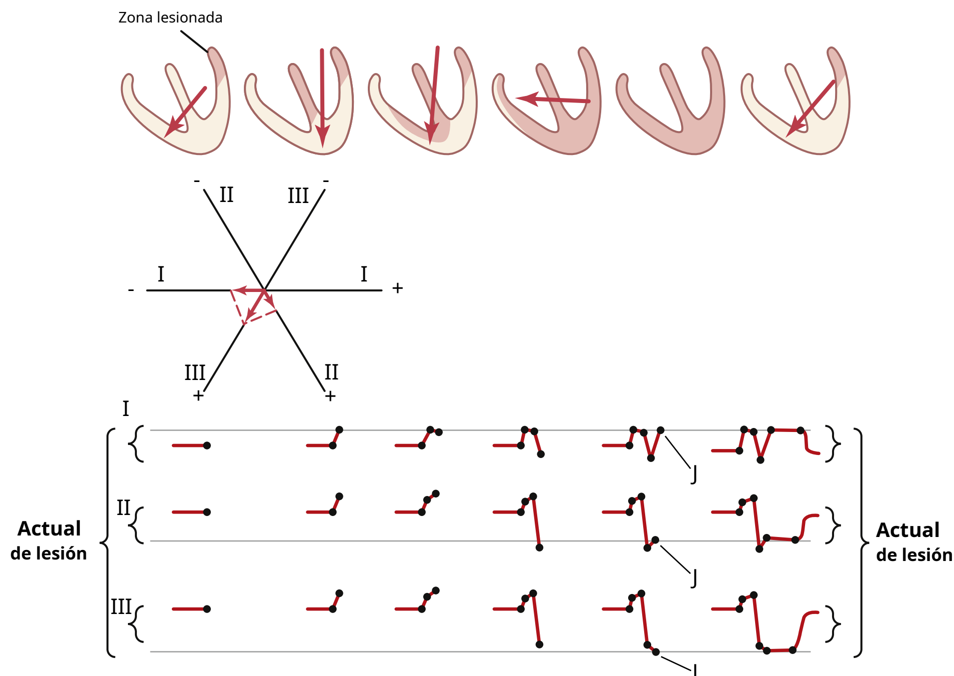


Figura 12-17 Efecto de una corriente de lesión sobre el electrocardiograma.

El vector de esta corriente de lesión, como se muestra en el primer corazón en **Figura 12-17**, está en una dirección de unos 125 grados, con la base del vector, el *final negativo*, hacia el músculo lesionado. Como se muestra en las partes inferiores de la figura, incluso antes de que comience el complejo QRS, *este vector provoca un registro inicial en la derivación I por debajo de la línea de potencial cero*, porque el vector proyectado de la corriente de lesión en la derivación I apunta hacia el extremo negativo del eje de la derivación I. En la derivación II, el registro está por encima de la línea porque el vector proyectado apunta más hacia la terminal positiva de la derivación. En la derivación III, el vector proyectado apunta en la misma dirección que la terminal positiva de la derivación III, por lo que el registro es positivo. Además, debido a que el vector se encuentra casi exactamente en la dirección del eje de la derivación III, el voltaje de la corriente de la lesión en la derivación III es mucho mayor que en la derivación I o II.

A medida que el corazón continúa con su proceso normal de despolarización, el tabique primero se despolariza; luego, la despolarización se extiende hacia el vértice y regresa hacia las bases de los ventrículos. La última porción de los ventrículos que se despolariza totalmente es la base del ventrículo derecho porque la base del ventrículo izquierdo ya está total y permanentemente despolarizada. Mediante análisis vectorial se pueden construir gráficamente las sucesivas etapas de generación electrocardiográfica por la onda de despolarización que viaja a través de los ventrículos, como se demuestra en la parte inferior de**Figura 12-17**.

Cuando el corazón se despolariza totalmente, al final del proceso de despolarización (como se indica en la penúltima etapa en **Figura 12-17**), todo el músculo ventricular está en un estado negativo. Por lo tanto, en este instante del ECG, no fluye corriente desde los ventrículos a los electrodos electrocardiográficos porque ahora tanto el músculo cardíaco lesionado como el músculo en contracción están despolarizados.

A continuación, a medida que tiene lugar la repolarización, todo el corazón finalmente se repolariza, excepto el área de despolarización permanente en la base lesionada del ventrículo izquierdo. Por lo tanto, la repolarización provoca un retorno de la corriente de lesión en cada derivación, como se observa en el extremo derecho de**Figura 12-17**.

EL PUNTO J ES EL POTENCIAL DE REFERENCIA CERO PARA ANALIZAR LA CORRIENTE DE LAS LESIONES

Uno podría pensar que las máquinas de ECG podrían determinar cuándo no fluye corriente alrededor del corazón. Sin embargo, existen muchas corrientes parásitas en el cuerpo, como las corrientes resultantes de los potenciales de la piel y de las diferencias en las concentraciones iónicas en diferentes fluidos corporales. Por lo tanto, cuando dos electrodos están conectados entre los brazos o entre un brazo y una pierna, estas corrientes parásitas hacen imposible predeterminar el nivel de referencia cero exacto en el ECG.

Por estas razones, se debe utilizar el siguiente procedimiento para determinar el nivel de potencial cero: Primero, hay que señalar *el punto exacto en el que la ola de despolarización acaba de completar su paso por el corazón,* que ocurre en el final del complejo QRS. Exactamente en este punto, todas las partes de los ventrículos se han despolarizado, incluidas las partes dañadas y las partes normales, por lo que no fluye corriente alrededor del corazón. Incluso la corriente de la lesión desaparece en este punto. Por tanto, el potencial del electrocardiograma en este instante es de voltaje cero. Este punto se conoce como*Punto J* en el ECG, como se muestra en **Figura 12-18.**.

Luego, para el análisis del eje eléctrico del potencial de lesión causado por una corriente de lesión, se traza una línea horizontal en el ECG para cada derivación al nivel del punto J. Esta línea horizontal es entonces la*nivel de potencial cero* en el ECG a partir del cual deben medirse todos los potenciales causados por corrientes de lesión.

Uso del punto J para trazar el eje del potencial de lesión. **Figura 12-18.** muestra ECG (derivaciones I y III) de un corazón lesionado. Ambos registros muestran posibles lesiones. En otras palabras, el punto J de cada uno de estos dos ECG no está en la misma línea que el segmento TP. En la figura, se trazó una línea horizontal a través del punto J para representar el nivel de voltaje cero en cada uno de los dos registros. El potencial de lesión en cada derivación es la diferencia entre el voltaje del ECG inmediatamente antes del inicio de la onda P y el nivel de voltaje cero determinado a partir del punto J. En plomo I, el voltaje registrado del potencial de lesión está por encima del nivel de potencial cero y, por lo tanto, es positivo. Por el contrario, en la derivación III, el potencial de lesión está por debajo del nivel de voltaje cero y, por lo tanto, es negativo.

En la parte inferior de **Figura 12-18.**, la respectiva lesión los potenciales en las derivaciones I y III se trazan en las coordenadas de estas derivaciones, y el vector resultante del potencial de lesión para toda la masa muscular ventricular se determina mediante análisis vectorial como se describe. En este caso, el

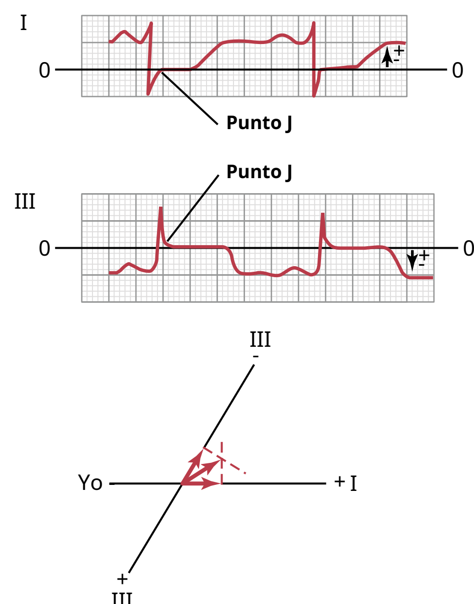


Figura 12-18. Punto J como potencial de referencia cero de los electrocardiogramas para las derivaciones I y III. Además, el método para trazar el eje del potencial de lesión se muestra en la*panel inferior*.

El vector resultante se extiende desde el lado derecho de los ventrículos hacia el izquierdo y ligeramente hacia arriba, con un eje de aproximadamente -30 grados. Si se coloca este vector del potencial de lesión directamente sobre los ventrículos,*el extremo negativo del vector apunta hacia el área "lesionada" permanentemente despolarizada de los ventrículos.* En el ejemplo que se muestra en **Figura 12-18.**, la zona lesionada estaría en la pared lateral del ventrículo derecho.

Este análisis es obviamente complejo. Sin embargo, es fundamental que el alumno lo revise una y otra vez hasta que se entienda completamente.*Ningún otro aspecto del análisis electrocardiográfico es más importante.*

ISQUEMIA CORONARIA COMO CAUSA DE POTENCIAL DE LESIONES

Un flujo sanguíneo insuficiente al músculo cardíaco deprime el metabolismo del músculo por al menos tres razones: (1) falta de oxígeno; (2) acumulación excesiva de dióxido de carbono; y (3) falta de suficientes nutrientes alimentarios. En consecuencia, la repolarización de la membrana muscular no puede ocurrir en áreas de isquemia miocárdica grave. A menudo, el músculo cardíaco no muere porque el flujo sanguíneo es suficiente para mantener la vida del músculo, aunque no es suficiente para provocar la repolarización normal de las membranas. Mientras exista este estado, el potencial de lesión continúa fluyendo durante la porción diastólica (la porción TP) de cada ciclo cardíaco.

La isquemia extrema del músculo cardíaco ocurre después de la oclusión coronaria, y una fuerte corriente de lesión fluye desde el área infartada de los ventrículos durante el intervalo TP entre latidos, como se muestra en **Higos. 12-19**y 12-20. Por lo tanto, una de las características diagnósticas más importantes de los ECG registrados después de una trombosis coronaria aguda es la corriente de la lesión.

Infarto agudo de la pared anterior. **Figura 12-19** muestra el ECG en las tres derivaciones bipolares estándar de las extremidades y en una plomo en el pecho (plomo V_2) registrado de un paciente con infarto agudo de miocardio de la pared anterior. El diagnóstico más importante
La característica nóstica de este ECG es el intenso potencial de lesión en cable de pecho V_2. Si se dibuja una línea de potencial horizontal cero a través del punto J de este ECG, una fuerte*negativo* lesión po-
Se encuentra potencial durante el intervalo TP, lo que significa que el electrodo de tórax sobre la parte frontal del corazón se encuentra en un área de potencial fuertemente negativo. En otras palabras, el extremo negativo del vector de potencial de lesión en este corazón está contra la pared anterior del tórax. Esto significa que la corriente de lesión emana de la pared anterior de los ventrículos, lo que diagnostica esta condición como una*infarto de la pared anterior*. Al

analizar los potenciales de lesión en las derivaciones I y III, se encuentra un potencial negativo en la derivación I y un potencial positivo en la derivación III. Este hallazgo significa que el vector resultante del potencial de lesión en el corazón es de aproximadamente +150 grados, con el extremo negativo apuntando hacia el ventrículo izquierdo y el extremo positivo apuntando hacia el ventrículo derecho. Por lo tanto, en este ECG, la corriente de la lesión proviene principalmente del ventrículo izquierdo, así como de la pared anterior del corazón. Por tanto, se podría concluir que este infarto de la pared anterior casi con certeza se debe a una trombosis de la rama descendente anterior del lado izquierdo.
arteria coronaria.

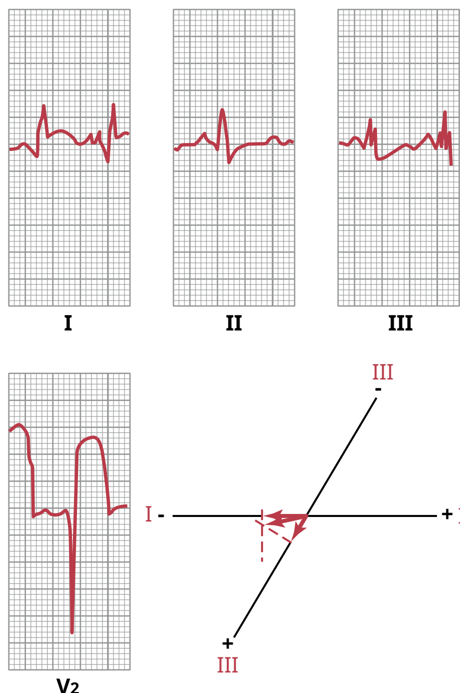


Figura 12-19 Corriente de lesión en *infarto agudo de la pared anterior*. Tenga en cuenta el potencial de lesiones intensas en la derivación V_2.

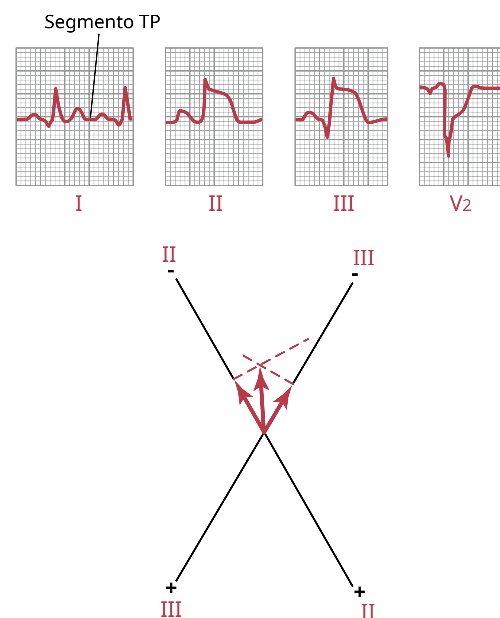


Figura 12-20 Potencial de lesiones en un *pared posterior aguda, infarto apical.*

Infarto de la pared posterior. Figura 12-20 muestra los tres derivaciones bipolares estándar para extremidades y una derivación para el pecho (derivación V_2) de un paciente con un infarto de la pared posterior. El mayor La característica de diagnóstico de este ECG también se encuentra en la derivación torácica. Si se traza una línea de referencia de potencial cero a través del punto J de esta derivación, es evidente que durante el intervalo TP, el potencial de la corriente de lesión es positivo. Esto significa que el extremo positivo del vector está en la dirección de la pared torácica anterior y el extremo negativo (el extremo lesionado del vector) apunta en dirección opuesta a la pared torácica. En otras palabras, la corriente de la lesión proviene de la parte posterior del corazón opuesta a la pared anterior del tórax, razón por la cual este tipo de ECG es la base para diagnosticar un infarto de la pared posterior.

Si se analizan los potenciales de lesión de las derivaciones II y III de Figura 12-20, es evidente que el potencial de lesión es negativo en ambas derivaciones. Por análisis vectorial, como se muestra en la figura, se encuentra que el vector resultante del potencial de lesión es de aproximadamente −95 grados, con el extremo negativo apuntando hacia abajo y el extremo positivo apuntando hacia arriba. Por lo tanto, debido a que el infarto, como lo indica el cable torácico, se encuentra en la pared posterior del corazón y, como lo indican los potenciales de lesión en las derivaciones II y III, está en la porción apical del corazón, uno sospecharía que este el infarto está cerca del vértice de la pared posterior del ventrículo izquierdo.

Infarto en otras partes del corazón. Utilizando los mismos procedimientos demostrados en las discusiones anteriores sobre infartos de la pared anterior y posterior, a menudo es posible determinar el lugar de un área infartada que emite una corriente de lesión. Al hacer tales análisis vectoriales, debe recordarse que *el extremo positivo del vector de potencial de lesión apunta hacia el músculo cardíaco normal y el extremo negativo apunta hacia la parte lesionada del corazón que emite la corriente de la lesión.*

Progresión del ECG durante y después de una enfermedad coronaria aguda Trombosis. Figura 12-21. muestra una V_3 cable torácico de un paciente con un infarto agudo de la pared anterior, demostrando introduciendo cambios en el ECG desde el día del ataque hasta 1 semana después, 3 semanas después y, finalmente. 1 año después. A partir de este ECG, se puede ver que el potencial de lesión es fuerte inmediatamente después del ataque agudo (el segmento TP se desplaza positivamente del segmento ST). Sin embargo, af-

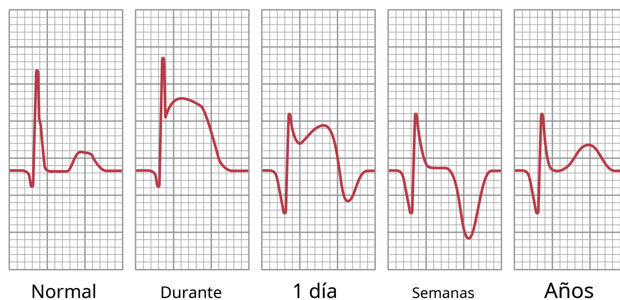


Figura 12-21. Recuperación del miocardio después *infarto de la pared anterior*, demostrando la desaparición del potencial lesivo que se presenta el primer día después del infarto.

Después de aproximadamente 1 semana, el potencial de lesión ha disminuido considerablemente y, después de 3 semanas, desaparece. Después de eso, el ECG no cambia mucho durante el próximo año. Este es el patrón de recuperación habitual después de un infarto agudo de miocardio de grado moderado, lo que demuestra que el *nuevo flujo sanguíneo coronario colateral* desarrolla lo suficiente para restablecer una nutrición adecuada en la mayor parte del área infartada.

En algunos pacientes que experimentan un infarto de miocardio, el área infartada nunca vuelve a desarrollar un riego sanguíneo coronario adecuado. A menudo, parte del músculo cardíaco muere pero, si el músculo no muere, continuará mostrando un potencial de lesión mientras exista la isquemia, particularmente durante episodios de ejercicio cuando el corazón está sobrecargado.

Las ondas Q en un ECG representan un infarto de miocardio antiguo. Figura 12-22 muestra las derivaciones I y III después *infartos anteriores y posteriores* aproximadamente 1 año después de los ataques cardíacos agudos. Por lo general, se ha desarrollado una onda Q al comienzo del complejo QRS en la derivación I en el infarto anterior debido a la pérdida de masa muscular en la pared anterior del ventrículo izquierdo pero, en un infarto posterior, se ha desarrollado una onda Q al principio. del complejo QRS en la derivación III debido a la pérdida de músculo en la parte apical posterior del ventrículo.

Ciertamente, estas configuraciones no se encuentran en todos los casos de infarto de miocardio antiguo. La pérdida local de músculo y los puntos locales del bloqueo de la conducción de la señal cardíaca pueden causar patrones QRS muy extraños (p. Ej., Ondas Q especialmente prominentes), disminución del voltaje y prolongación del QRS.

Corriente de lesión en angina de pecho. El término *angina de pecho* significa dolor del corazón que se siente en las regiones pectorales del pecho. Este dolor generalmente también se irradia hacia el área del cuello izquierdo y hacia el brazo izquierdo. El dolor generalmente es causado por una isquemia moderada del corazón. Por lo general, no se siente dolor mientras la persona esté callada, pero tan pronto como el corazón trabaja demasiado, aparece el dolor.

A veces aparece un potencial de lesión en el ECG durante un ataque de angina de pecho severa porque la insuficiencia coronaria se vuelve lo suficientemente grande como para prevenir la repolarización adecuada de algunas áreas del corazón durante diástole.

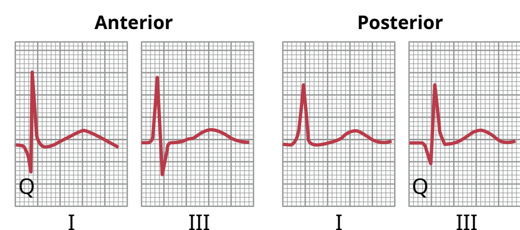


Figura 12-22 Electrocardiogramas de infartos de la pared anterior y posterior que ocurrieron aproximadamente 1 año antes, que muestran una onda Q en la derivación I en un infarto de la pared anterior y una onda Q en la derivación III en un *infarto de la pared posterior.*

ANORMALIDADES EN LA ONDA T

Anteriormente en el capítulo, observamos que la onda T normalmente es positiva en todas las derivaciones bipolares estándar de las extremidades y que esto se debe a la repolarización del vértice y las superficies externas de los ventrículos por delante de las superficies intraventriculares. Es decir, la onda T se vuelve anormal cuando no ocurre la secuencia normal de repolarización. Varios factores, incluida la isquemia miocárdica, pueden cambiar esta secuencia de repolarización.

EFECTO DE LA LENTA CONDUCCIÓN DE LA ONDA DE DESPOLARIZACIÓN SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA ONDA T

Refiriéndose a **Figura 12-14**, tenga en cuenta que el complejo QRS se prolonga considerablemente. La razón de esta prolongación es *conducción retardada en el ventrículo izquierdo* resultante del bloqueo de rama izquierda. Esta conducción retrasada hace que el ventrículo izquierdo se despolarice aproximadamente 0.08 segundos después de la despolarización del ventrículo derecho, lo que da un vector QRS medio fuerte.*A la izquierda.* Sin embargo, los períodos refractarios de las masas musculares del ventrículo derecho e izquierdo no son muy diferentes entre sí. Por lo tanto, el ventrículo derecho comienza a repolarizarse mucho antes que el ventrículo izquierdo, lo que provoca una fuerte positividad en el ventrículo derecho y negatividad en el ventrículo izquierdo cuando se desarrolla la onda T. En otras palabras, el eje medio de la onda T ahora está desviado*A la derecha*, que es opuesto al eje eléctrico medio del complejo QRS en el mismo ECG. Por tanto, cuando la conducción del impulso de despolarización a través de los ventrículos se retrasa mucho, la onda T casi siempre es de polaridad opuesta a la del complejo QRS.

LA DESPOLARIZACIÓN ACORTADA EN PORCIONES DEL MÚSCULO VENTRICULAR PUEDE CAUSAR ANOMALÍAS DE ONDA T

Si la base de los ventrículos exhibiera un período de despolarización anormalmente corto, es decir, un potencial de acción acortado, la repolarización de los ventrículos no comenzaría en el vértice, como ocurre normalmente. En cambio, la base de los ventrículos se repolarizaría por delante del ápice, y el vector de repolarización apuntaría desde el ápice hacia la base del corazón, opuesto al vector estándar de repolarización. En consecuencia, la onda T en las tres derivaciones estándar sería negativa en lugar de la positiva habitual. Por lo tanto, el simple hecho de que la base de los ventrículos tenga un período de despolarización más corto es suficiente para causar cambios marcados en la onda T, incluso hasta el punto de cambiar toda la polaridad de la onda T, como se muestra en**Figura 12-23**.

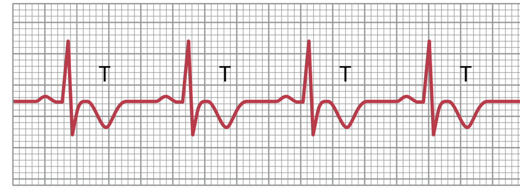


Figura 12-23 Una onda T invertida resultante de leve *isquemia en la base* de los ventrículos.

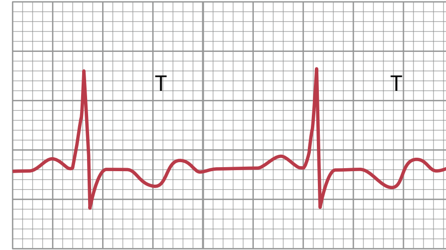


Figura 12-24 Una onda T bifásica causada por *toxicidad digital*.

Isquemia leve es la causa más común de acortamiento de la despolarización del músculo cardíaco porque esta condición aumenta el flujo de corriente a través de los canales de potasio. Cuando la isquemia ocurre en una sola área del corazón, el período de despolarización de esta área disminuye desproporcionadamente al de otras partes. Como resultado, los cambios en la morfología de la onda T, como la inversión o las formas de onda bifásicas, pueden ser evidencia de isquemia miocárdica. La isquemia puede ser el resultado de una estenosis coronaria progresiva crónica (estrechamiento), una oclusión coronaria aguda, un espasmo de las arterias coronarias o una insuficiencia coronaria relativa que se produce durante el ejercicio o una anemia grave.

Efecto de la digital en la onda T. Como se discutió en Capítulo 22, la digital es un fármaco que se puede utilizar durante la insuficiencia cardíaca para aumentar la fuerza de la contracción del músculo cardíaco. Sin embargo, cuando se administra una sobredosis de digital, la duración de la despolarización en una parte de los ventrículos puede aumentar de manera desproporcionada con respecto a la de otras partes. Como resultado, pueden ocurrir cambios inespecíficos, como la inversión de la onda T u ondas T bifásicas, en una o más de las derivaciones electrocardiográficas. Una onda T bifásica causada por la administración excesiva de digital se muestra en**Figura 12-24**. Por lo tanto, los cambios en la onda T durante la administración de digital son a menudo los primeros signos de toxicidad por digital.

Bibliografía

Consulte la bibliografía para Capítulo 13.



CAPÍTULO 1 3

Arritmias cardíacas y su interpretación electrocardiográfica

Algunos de los tipos de disfunción cardíaca más angustiantes ocurren debido a un ritmo cardíaco anormal. Por ejemplo, a veces el latido de las aurículas no está coordinado con el latido de los ventrículos, por lo que las aurículas ya no funcionan para optimizar el llenado ventricular.

El propósito de este capítulo es discutir la fisiología de las arritmias cardíacas comunes y sus efectos sobre el bombeo cardíaco, así como su diagnóstico por electrocardiografía. Las causas de las arritmias cardíacas suelen ser una o una combinación de las siguientes anomalías en el sistema de conducción y ritmo del corazón:

- Ritmicidad anormal del marcapasos
- Cambio del marcapasos del nódulo sinusal a otro lugar del corazón
- Bloqueos en diferentes puntos de la propagación del impulso a través del corazón.
- Vías anormales de transmisión de impulsos a través del corazón
- Generación espontánea de impulsos espurios en casi cualquier parte del corazón.

RITMOS ANORMALES DEL SENO

TAQUICARDIA

El término *taquicardia* medio *frecuencia cardíaca rápida,* que generalmente se define como más rápido de 100 latidos / min en un adulto. Un electrocardiograma (ECG) registrado de un paciente con taquicardia se muestra en**Figura 13-1**. Este ECG es normal, excepto que la frecuencia cardíaca, determinada a partir de los intervalos de tiempo entre los complejos QRS, es de aproximadamente 150 latidos / min en lugar de los 72 latidos / min normales. Algunas causas de taquicardia incluyen aumento de la temperatura corporal, deshidratación, anemia por pérdida de sangre, estimulación del corazón por los nervios simpáticos y condiciones tóxicas del corazón.

La frecuencia cardíaca generalmente aumenta alrededor de 10 latidos / min por cada grado Fahrenheit de aumento en la temperatura corporal (con un aumento de 18 latidos / min por cada grado Celsius), hasta una temperatura corporal de aproximadamente 105 ° F (40,5 ° C). Más allá de esto, la frecuencia cardíaca puede disminuir debido a la debilidad progresiva del músculo cardíaco como resultado de la fiebre. La fiebre causa taquicardia porque un aumento de temperatura aumenta la tasa de metabolismo del nódulo sinusal, lo que a su vez aumenta directamente su excitabilidad y ritmo.

Muchos factores pueden hacer que el sistema nervioso simpático excite el corazón, como se explica en este texto. Por ejemplo, cuando un paciente sufre una pérdida de sangre grave, la estimulación refleja simpática del corazón puede aumentar la frecuencia cardíaca de 150 a 180 latidos / min. El simple debilitamiento del miocardio generalmente aumenta la frecuencia cardíaca porque el corazón debilitado no bombea sangre al árbol arterial en un grado normal, lo que provoca reducciones en la presión arterial y provoca reflejos simpáticos para aumentar la frecuencia cardíaca.

BRADICARDIA

El término *bradicardia* significa una frecuencia cardíaca lenta, generalmente definida como menos de 60 latidos / min. La bradicardia se muestra en el ECG en**Figura 13-2**.

Bradicardia en deportistas. El corazón de un atleta bien entrenado suele ser más grande y considerablemente más fuerte que el de una persona normal, lo que permite que el corazón del atleta bombee un gran volumen sistólico por latido, incluso durante los períodos de descanso. Cuando el atleta está en reposo, el aumento de la cantidad de sangre que se bombea al árbol arterial con cada latido inicia reflejos circulatorios de retroalimentación u otros efectos que causan bradicardia.

La estimulación vagal causa bradicardia. Cualquier reflejo circulatorio que estimule los nervios vagos provoca la liberación de acetilcolina en las terminaciones vagales del corazón, lo que produce un efecto parasimpático. Quizás el ejemplo más llamativo de este fenómeno ocurre en pacientes con*síndrome del seno carotídeo.* En estos pacientes, los receptores de presión (barorreceptores) en la región del seno carotídeo de las paredes de la arteria carótida son excesivamente sensibles. Por lo tanto, incluso una presión externa leve sobre el cuello provoca un fuerte reflejo barorreceptor, que provoca intensos efectos vagal-acetilcolina en el corazón, incluida una bradicardia extrema. A veces, este reflejo es tan poderoso que en realidad detiene el corazón durante 5 a 10 segundos, lo que lleva a la pérdida del conocimiento (síncope).

ARRITMIA SINUSAL

Figura 13-3 muestra una *cardiotacómetro* registro de la frecuencia cardíaca, al principio durante la respiración normal y luego, en la segunda mitad del registro, durante la respiración profunda

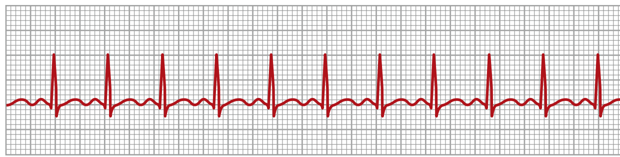


Figura 13-1. Taquicardia sinusal (derivación I).



Figura 13-2. Bradicardia sinusal (derivación III).

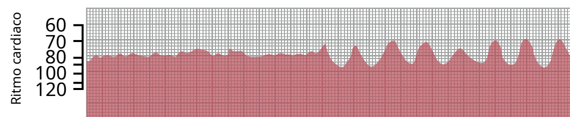


Figura 13-3. Arritmia sinusal registrada por un cardiotacómetro. Al *izquierda* es el registro cuando el sujeto respiraba normalmente; al *Derecha*, cuando el sujeto respiraba profundamente.

respiración. Un cardiotcómetro es un instrumento que registra la duración del intervalo entre los sucesivos complejos QRS en el ECG *por la altura de los picos sucesivos*. Tenga en cuenta de este registro que la frecuencia cardíaca aumentó y disminuyó no más del 5% durante la respiración tranquila (se muestra en la mitad izquierda del registro). Luego, *durante la respiración profunda,* la frecuencia cardíaca aumentó y disminuyó con cada ciclo respiratorio hasta en un 30%.

La arritmia sinusal puede resultar de cualquiera de las muchas afecciones circulatorias que alteran la fuerza de las señales nerviosas simpáticas y parasimpáticas hacia el nódulo sinusal del corazón. El tipo respiratorio de arritmia sinusal se debe principalmente al desbordamiento de señales del centro respiratorio medular al centro vasomotor adyacente durante los ciclos respiratorios inspiratorio y espiratorio. Las señales de desbordamiento provocan aumentos y disminuciones alternas en el número de impulsos transmitidos a través de los nervios simpático y vago al corazón.

BLOQUEO CARDÍACO DENTRO DE LAS VÍAS DE CONDUCCIÓN INTRACARDIACA

BLOQUE SINOATRIAL

En casos raros, el impulso del nódulo sinusal se bloquea antes de que ingrese al músculo auricular. Este fenómeno se demuestra en **Figura 13-4.**, que muestra un cese repentino de las ondas P, con la consiguiente parada de las aurículas. Sin embargo, los ventrículos recogen un nuevo ritmo, y el impulso suele originarse espontáneamente en el nódulo auriculoventricular (AV), por lo que la frecuencia del complejo QRS-T ventricular se ralentiza, pero no se altera de otro modo. El bloqueo sinoauricular puede deberse a una isquemia miocárdica que afecta al

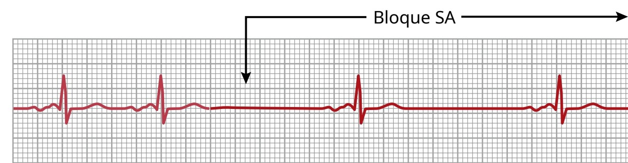


Figura 13-4. Bloqueo del nódulo sinoauricular (SA), con ritmo del nódulo auriculoventricular durante el período de bloqueo (derivación III).

nódulo sinusal, inflamación o infección del corazón, o efectos secundarios de ciertos medicamentos, y se puede observar en atletas bien entrenados.

BLOQUE ATRIOVENTRICULAR

El único medio por el cual los impulsos normalmente pueden pasar de las aurículas a los ventrículos es a través del *Paquete AV,* también conocido como el *paquete de His.* Las condiciones que pueden disminuir la tasa de conducción del impulso en este paquete o bloquear el impulso por completo son las siguientes:

1. *Isquemia del nódulo AV o fibras del haz AV* a menudo retrasa o bloquea la conducción desde las aurículas hasta los ventrículos. La insuficiencia coronaria puede causar isquemia del nódulo AV y del haz de la misma manera que puede causar isquemia del miocardio.
2. *Compresión del haz AV* por tejido cicatricial o por porciones calcificadas del corazón puede deprimir o bloquear la conducción desde las aurículas hasta los ventrículos.
3. *Inflamación del nódulo AV o del haz AV* Puede deprimir la conducción desde las aurículas hasta los ventrículos. La inflamación es el resultado con frecuencia de diferentes tipos de miocarditis causadas, por ejemplo, por difteria o fiebre reumática.
4. *Estimulación extrema del corazón por los nervios vagos.* en casos raros bloquea la conducción de impulsos a través del nodo AV. Tal excitación vagal en ocasiones resulta de una fuerte estimulación de los barorreceptores en personas con*síndrome del seno carotídeo,* discutido anteriormente en relación con la bradicardia.
5. *Degeneración del sistema de conducción AV,* que a veces se ve en pacientes mayores.
6. *Medicamentos como digitálicos o antagonistas beta-adrenérgicos* puede, en algunos casos, alterar la conducción AV.

BLOQUE ATRIOVENTRICULAR INCOMPLETO

Bloqueo de primer grado: intervalo PR prolongado. El lapso de tiempo habitual entre el *comienzo* de la onda P y la *comienzo* del complejo QRS es de aproximadamente 0,16 segundos cuando el corazón late a una frecuencia normal. Este llamado*Intervalo PR* generalmente disminuye en longitud con un latido cardíaco más rápido y aumenta con un latido cardíaco más lento. En general, cuando el intervalo PR aumenta a más de 0,20 segundos, se dice que el intervalo PR se prolonga y se dice que el paciente tiene*bloqueo cardíaco incompleto de primer grado.*

Figura 13-5 muestra un ECG con un intervalo PR prolongado; el intervalo en este caso es de aproximadamente 0,30 segundos en lugar de los 0,20 segundos normales o menos. Por tanto, bloqueo de primer grado

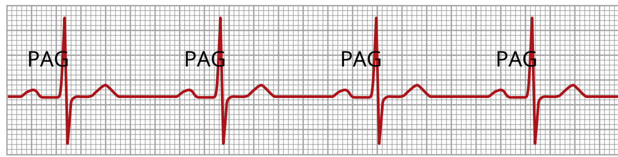


Figura 13-5. Intervalo PR prolongado causado por bloqueo cardíaco auriculoventricular de primer grado (derivación II).

se define como un *demora* de conducción desde las aurículas a los ventrículos, pero no bloqueo real de la conducción. El intervalo PR rara vez aumenta por encima de 0,35 a 0,45 segundos porque, en ese momento, la conducción a través del haz AV está tan deprimida que la conducción se detiene por completo. Un medio para determinar la gravedad de algunas enfermedades cardíacas, como *enfermedad cardíaca reumática aguda,* por ejemplo, es medir el intervalo PR.

Bloqueo de segundo grado. Cuando la conducción a través del haz AV se ralentiza lo suficiente como para aumentar el intervalo PR de 0,25 a 0,45 segundos, el potencial de acción a veces es lo suficientemente fuerte como para pasar a través del haz hacia los ventrículos y, a veces, no lo suficiente para hacerlo. En este caso, habrá una onda P auricular pero no una onda QRS-T, y se dice que hay "latidos caídos" de los ventrículos. Esta condición se llama *bloqueo cardíaco de segundo grado.*

Hay dos tipos de bloqueo AV de segundo grado: *Mobitz tipo I* (también conocido como *Periodicidad de Wenckebach*) y *Mobitz tipo II.* El bloqueo de tipo I se caracteriza por la prolongación progresiva del intervalo PR hasta que se cae un latido ventricular y luego es seguido por el restablecimiento del intervalo PR y la repetición del ciclo anormal. Un bloqueo de tipo I casi siempre es causado por una anomalía del nódulo AV. En la mayoría de los casos, este tipo de bloqueo es benigno y no se necesita un tratamiento específico.

En el bloqueo de tipo II, suele haber un número fijo de ondas P no conducidas para cada complejo QRS. Por ejemplo, un bloque 2: 1 implica que hay dos ondas P para cada complejo QRS. En otras ocasiones, pueden desarrollarse ritmos de 3: 2 o 3: 1. A diferencia del bloqueo de tipo I, con el bloqueo de tipo II el intervalo PR no cambia antes del latido eliminado; permanece fijo. El bloqueo de tipo II generalmente es causado por una anomalía del haz del sistema His-Purkinje y puede requerir la implantación de un marcapasos para evitar la progresión a un bloqueo cardíaco completo y un paro cardíaco.

Figura 13-6. muestra una prolongación progresiva del intervalo PR típica del bloqueo de tipo I (Wenckebach). Observe la prolongación del intervalo PR que precede al latido eliminado, seguido de un intervalo PR acortado después del latido eliminado.

Bloqueo AV completo (bloqueo de tercer grado). Cuando la afección que causa la mala conducción en el nódulo AV o el haz AV se vuelve grave, se produce un bloqueo completo del impulso desde las aurículas hacia los ventrículos. En este caso, los ventrículos establecen espontáneamente su propia señal, que generalmente se origina en el nódulo AV o haz AV distal al bloqueo. Por lo tanto, las ondas P se disocian de los complejos QRS-T, como se muestra en **Figura 13-7.**. Nota

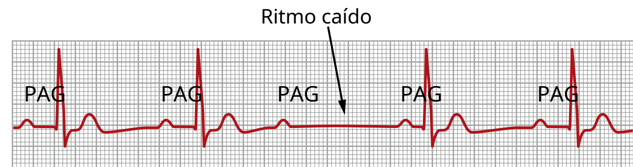


Figura 13-6. Bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo I que muestra Prolongación progresiva de PR antes del latido caído.

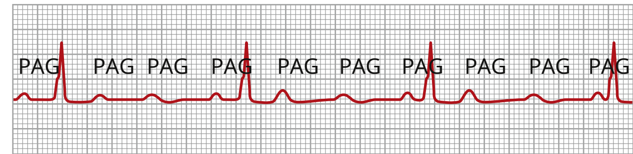


Figura 13-7. Bloqueo auriculoventricular completo (derivación II).

que el *frecuencia de ritmo de las aurículas* en este ECG es de aproximadamente 100 latidos / min, mientras que el *frecuencia de latido ventricular* es inferior a 40 latidos / min. Además, no existe relación entre el ritmo de las ondas P y el de los complejos QRS-T porque los ventrículos han "escapado" del control de las aurículas y están latiendo a su propio ritmo natural, controlado con mayor frecuencia por señales rítmicas generadas distales. al nodo AV o al paquete AV donde se produce el bloqueo.

Síndrome de Stokes-Adams: escape ventricular. En algunos pacientes con bloqueo AV, el bloqueo total aparece y desaparece; es decir, los impulsos se conducen desde las aurículas hacia los ventrículos durante un período de tiempo y luego, de repente, los impulsos no se conducen. La duración del bloqueo puede ser de unos pocos segundos, unos minutos, unas pocas horas o incluso semanas o más antes de que vuelva la conducción. Esta condición ocurre en corazones con isquemia limítrofe del sistema conductor.

Cada vez que cesa la conducción AV, los ventrículos a menudo no inician su propio latido hasta después de un retraso de 5 a 30 segundos. Este retraso es el resultado del fenómeno llamado *supresión de sobremarcha.* La supresión de sobremarcha significa que la excitabilidad ventricular se suprime al principio porque los ventrículos han sido impulsados por las aurículas a una frecuencia mayor que su frecuencia natural de ritmo. Sin embargo, después de unos segundos, una parte del sistema de Purkinje más allá del bloqueo, generalmente en la parte distal del nódulo AV más allá del punto bloqueado en el nódulo, o en el paquete A-V, comienza a descargar rítmicamente a una frecuencia de 15 a 40 veces / min, actuando como marcapasos de los ventrículos. Este fenómeno se llama *escape ventricular.*

Debido a que el cerebro no puede permanecer activo durante más de 4 a 7 segundos sin suministro de sangre, la mayoría de las personas se desmayan unos segundos después de que ocurre un bloqueo completo porque el corazón no bombea sangre durante 5 a 30 segundos, hasta que los ventrículos "escapan". Sin embargo, después de escapar, los ventrículos que late lentamente (por lo general, a menos de 40 latidos / min) generalmente bombean suficiente sangre para permitir una rápida recuperación del desmayo y luego para sostener a la persona. Estas

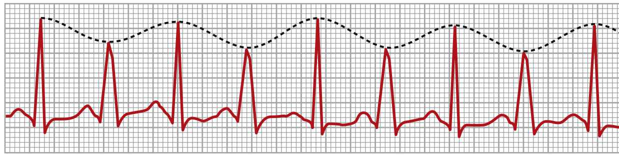


Figura 13-8. Bloqueo intraventricular parcial: alternancia eléctrica (derivación I).

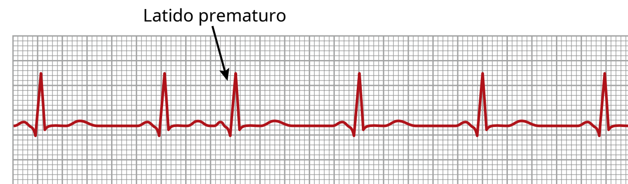


Figura 13-9. Latido auricular prematuro (derivación I).

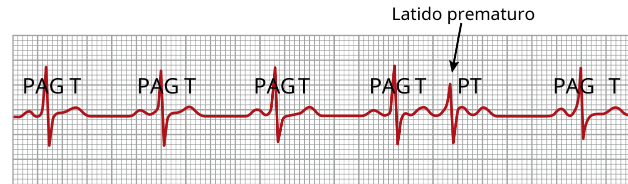


Figura 13-10. Contracción prematura del nódulo auriculoventricular (derivación III).

Los desmayos periódicos (síncope) se conocen como *Síndrome de Stokes-Adams.*

Ocasionalmente, el intervalo de parada ventricular al inicio del bloqueo completo es tan largo que se vuelve perjudicial para la salud del paciente o incluso causa la muerte. En consecuencia, a la mayoría de estos pacientes se les proporciona un*marcapasos artificial,* un pequeño estimulador eléctrico que funciona con baterías y que se coloca debajo de la piel, con electrodos generalmente conectados al ventrículo derecho. El marcapasos proporciona impulsos rítmicos continuos a los ventrículos.

BLOQUE INTRAVENTRICULAR INCOMPLETO — ALTERNOS ELÉCTRICOS

La mayoría de los mismos factores que pueden causar bloqueo AV también pueden bloquear la conducción de impulsos en el sistema de Purkinje ventricular periférico. **Figura 13-8.** muestra la condición conocida como *alternantes eléctricos,* que resulta de un bloqueo intraventricular parcial cada dos latidos. Este ECG también muestra*taquicardia* (frecuencia cardíaca rápida), que es probablemente la razón por la que se ha producido el bloqueo. Esto se debe a que cuando la frecuencia cardíaca es rápida, puede ser imposible que algunas partes del sistema de Purkinje se recuperen del período refractario anterior lo suficientemente rápido como para responder durante cada latido cardíaco subsiguiente. Además, muchas afecciones que deprimen el corazón, como isquemia, miocarditis o toxicidad por digitálicos, pueden causar un bloqueo intraventricular incompleto, lo que resulta en alternancia eléctrica.

CONTRACCIONES PREMATURAS

Una contracción prematura es una contracción del corazón antes del momento en que se esperaba una contracción normal. Esta condición también se llama*extrasístole, latido prematuro,* o *latido ectópico.*

CAUSAS DE CONTRACCIONES PREMATURAS

La mayoría de las contracciones prematuras son el resultado de *focos ectópicos* en el corazón, que emiten impulsos anormales en momentos extraños durante el ritmo cardíaco. Las posibles causas de los focos ectópicos son las siguientes: (1) áreas locales de isquemia; (2) pequeñas placas calcificadas en diferentes puntos del corazón, que presionan contra el músculo cardíaco adyacente de modo que algunas de las fibras se irritan; y (3) irritación tóxica del nódulo AV, sistema de Purkinje o miocardio causada por infección, fármacos, nicotina o cafeína. El inicio mecánico de contracciones prematuras también es frecuente durante el cateterismo cardíaco; A menudo se producen grandes cantidades de contracciones prematuras cuando el catéter entra en el ventrículo y presiona contra el endocardio.

CONTRACCIONES AURICULARES PREMATURAS

Figura 13-9. muestra una única contracción auricular prematura (PAC). La onda P de este latido se produjo demasiado pronto en el ciclo cardíaco; el intervalo PR se acorta, lo que indica que el origen ectópico del latido está en las aurículas cerca del nodo AV. Además, el intervalo entre la contracción prematura y la siguiente contracción subsiguiente se prolonga ligeramente, lo que se denomina*pausa compensatoria.* Una de las razones de esta pausa compensadora es que la contracción prematura se originó en la aurícula a cierta distancia del nódulo sinusal, y el impulso tuvo que viajar a través de una cantidad considerable de músculo auricular antes de descargar el nódulo sinusal. En consecuencia, el nódulo sinusal se descargó tarde en el ciclo prematuro, lo que hizo que la descarga del nódulo sinusal posterior también apareciera tardíamente.

Los PAC ocurren con frecuencia en personas por lo demás sanas. A menudo ocurren en atletas cuyos corazones están en una condición muy saludable. Las condiciones tóxicas leves que resultan de factores como el tabaquismo, la falta de sueño, la ingestión de demasiado café, el alcoholismo y el uso de diversas drogas también pueden iniciar tales contracciones.

Déficit de pulso. Cuando el corazón se contrae antes de lo programado, los ventrículos no se habrán llenado de sangre con normalidad y la producción de volumen sistólico durante esa contracción está deprimida o casi ausente. Por lo tanto, la onda de pulso que pasa a las arterias periféricas después de una contracción prematura puede ser tan débil que no se puede sentir en la arteria radial. Por tanto, se produce un déficit en el número de pulsos radiales en comparación con el número real de contracciones del corazón.

CONTRACCIONES PREMATURAS DEL PAQUETE AV NODAL O AV

Figura 13-10 muestra una contracción prematura que se originó en el nódulo AV o haz AV. La onda P falta en el registro electrocardiográfico de la contracción prematura. En cambio, la onda P se superpone

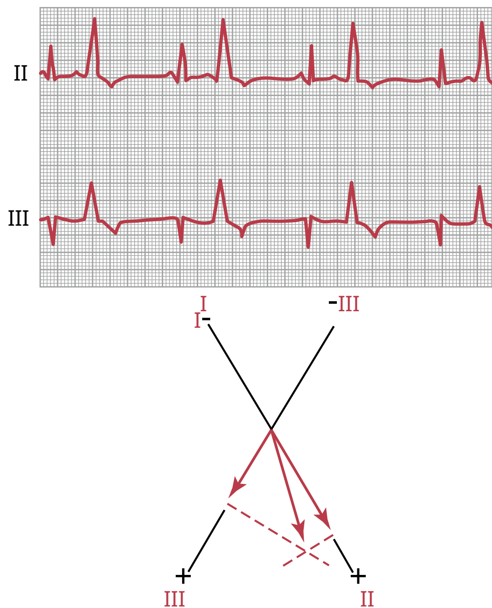


Figura 13-11. Contracciones ventriculares prematuras (PVC) demostradas por los grandes complejos QRS-T anormales (derivaciones II y III). El eje de las contracciones prematuras se traza de acuerdo con los principios del análisis vectorial explicados enCapítulo 12 y muestra que el origen del PVC está cerca de la base de los ventrículos.

en el complejo QRS-T porque el impulso cardíaco viajó hacia atrás en las aurículas al mismo tiempo que viajó hacia adelante en los ventrículos. Esta onda P distorsiona levemente el complejo QRS-T, pero la onda P en sí no puede discernirse como tal. En general, las contracciones prematuras del nódulo AV tienen el mismo significado y causas que las contracciones prematuras auriculares.

VENTRICULAR PREMATURO CONTRACCIONES

El ECG en **Figura 13-11** muestra una serie de contracciones ventriculares prematuras (PVC) que alternan con contracciones normales en un patrón conocido como *bigeminismo*. Las PVC causan efectos específicos en el ECG, como se indica a continuación:

1. *El complejo QRS suele estar considerablemente prolongado.* La razón de esta prolongación es que el impulso se conduce principalmente a través del músculo de conducción lenta de los ventrículos en lugar de a través del sistema de Purkinje.
2. *El complejo QRS tiene un alto voltaje.* Cuando el impulso normal atraviesa el corazón, atraviesa ambos ventrículos casi simultáneamente. En consecuencia, en el corazón normal, las ondas de despolarización de los dos lados del corazón, principalmente de polaridad opuesta entre sí, se neutralizan parcialmente entre sí en el ECG. Cuando ocurre una PVC, el impulso casi siempre viaja en una sola dirección, por lo que no hay tal efecto de neutralización, y un lado o extremo completo de los ventrículos se despolariza antes que el otro, lo que causa grandes potenciales eléctricos, como se muestra para las PVC. en**Figura 13-11**.
3. Después de casi todos los PVC, el *La onda T tiene una polaridad de potencial eléctrico exactamente opuesta a la del complejo QRS* porque el *conducción lenta del impulso* a través del músculo cardíaco hace que las fibras musculares que se despolarizan primero también se repolaricen primero.

Algunos PVC son relativamente benignos en sus efectos sobre bombeo general del corazón; pueden resultar de factores tales como cigarrillos, ingesta excesiva de café, falta de sueño, varios estados tóxicos leves e incluso irritabilidad emocional. Por el contrario, muchas otras EV son el resultado de impulsos perdidos o señales de reentrada que se originan alrededor de los bordes de las áreas infartadas o isquémicas del corazón. La presencia de tales PVC no debe tomarse a la ligera. Las personas con un número significativo de PVC a menudo tienen un riesgo mucho más alto de lo normal de desarrollar fibrilación ventricular letal espontánea, presumiblemente iniciada por una de las PVC. Este desarrollo es especialmente cierto cuando las PVC ocurren durante el período vulnerable para causar fibrilación, justo al final de la onda T, cuando los ventrículos están saliendo de la refractariedad, como se explica más adelante en este capítulo.

Análisis vectorial del origen de una contracción ventricular prematura ectópica. En Capítulo 12, se explican los principios del análisis vectorial. Al aplicar estos principios, se puede determinar a partir del ECG en**Figura 13-11** el punto de origen del PVC, como sigue. Tenga en cuenta que los potenciales de las contracciones prematuras en las derivaciones II y III son ambos muy positivos. Al graficar estos potenciales en los ejes de las derivaciones II y III y resolver mediante análisis vectorial el vector QRS medio en el corazón, se encuentra que el vector de esta contracción prematura tiene su extremo negativo (origen) en la base del corazón y su extremo positivo hacia el ápice. Así, la primera porción del corazón que se despolariza durante esta contracción prematura está cerca de la base de los ventrículos, que por lo tanto es el origen del foco ectópico.

Trastornos de la repolarización cardíaca: los síndromes de QT largo. Recuerde que la onda Q corresponde a la despolarización ventricular, mientras que la onda T corresponde a la repolarización ventricular. El intervalo QT es el tiempo desde el punto Q hasta el final de la onda T. Los trastornos que retrasan la repolarización del músculo ventricular después del potencial de acción provocan potenciales de acción ventriculares prolongados y, por lo tanto, intervalos QT excesivamente largos en el ECG, una condición llamada*síndrome de QT largo* (LQTS).

La principal razón por la que el SQTL es preocupante es que la repolarización retardada del músculo ventricular aumenta la susceptibilidad de una persona a desarrollar arritmias ventriculares llamadas *torsades de pointes*, que literalmente significa "torcedura de los puntos". Este tipo de arritmia tiene las características que se muestran en**Figura 13-12**. La forma del complejo QRS puede cambiar con el tiempo, con el inicio de la arritmia generalmente después de un latido prematuro, una pausa y luego otro latido con un intervalo QT largo, lo que puede desencadenar arritmias, taquicardia y, en algunos casos, fibrilación ventricular.

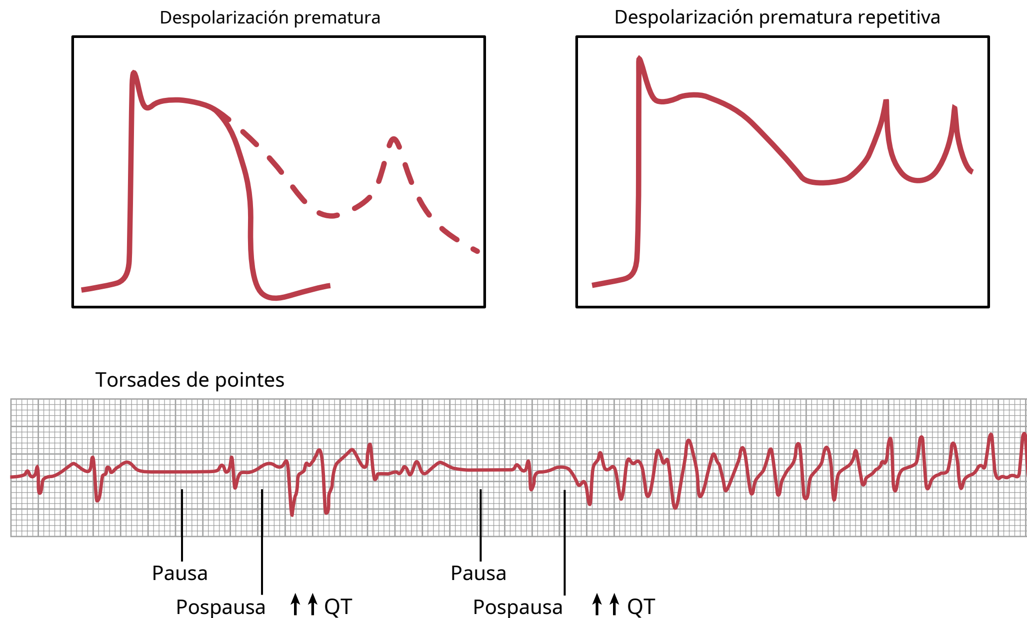


Figura 13-12. Desarrollo de arritmias en el síndrome de QT largo (SQTL). Cuando el potencial de acción de la fibra muscular ventricular se prolonga como resultado de una repolarización retardada, se produce una despolarización prematura.*(línea discontinua en la figura superior izquierda)* puede ocurrir antes de la repolarización completa. Despolarizaciones prematuras repetitivas*(figura superior derecha)* puede dar lugar a múltiples despolarizaciones en determinadas condiciones. En torsades de pointes*(figura inferior)*, los latidos ventriculares prematuros provocan pausas, prolongación del intervalo QT después de la pausa y arritmias. *(Modificado de Murray KT, Roden DM: Trastornos de la repolarización cardíaca: los síndromes de QT largo. En: Crawford MG, DiMarco JP [eds]: Cardiology. Londres: Mosby, 2001.)*

Los trastornos de la repolarización cardíaca que conducen a SQTL pueden heredarse o adquirirse. Las formas congénitas de SQTL son trastornos poco frecuentes causados por mutaciones en los genes de los canales de sodio o potasio. Se han identificado al menos 17 mutaciones diferentes de estos genes que causan grados variables de prolongación del QT.

Más frecuentes son las formas adquiridas de SQTL que se asocian con alteraciones de los electrolitos plasmáticos, como hipomagnesemia, hipopotasemia o hipocalcemia, o con la administración de cantidades excesivas de fármacos antiarrítmicos como la quinidina o algunos antibióticos como las fluoroquinolonas o la eritromicina, que prolongan la Intervalo QT.

Aunque algunas personas con SQTL no presentan síntomas importantes (aparte del intervalo QT prolongado), otras personas presentan desmayos y experimentan arritmias ventriculares que pueden ser precipitadas por el ejercicio físico, emociones intensas como el miedo o la ira, o el sobresalto por un ruido. Las arritmias ventriculares asociadas con SQTL pueden, en algunos casos, deteriorarse a fibrilación ventricular y muerte súbita.

El tratamiento puede incluir sulfato de magnesio para el SQTL agudo y medicamentos antiarrítmicos como los bloqueadores betaadrenérgicos o la implantación quirúrgica de un desfibrilador cardíaco para el SQTL a largo plazo.

TAQUICARDIA PAROXISMAL

Algunas anomalías en diferentes partes del corazón, incluidas las aurículas, el sistema de Purkinje o los ventrículos, ocasionalmente pueden causar una rápida descarga rítmica de impulsos. que se extienden en todas direcciones por todo el corazón. Se cree que este fenómeno es causado con mayor frecuencia por reentrantes*movimiento circense* Vías de retroalimentación que establecen la autoexcitación repetida local. Debido al ritmo rápido en el foco irritable, este foco se convierte en el marcapasos del corazón.

El término *paroxística* significa que la frecuencia cardíaca se acelera en los paroxismos, y el paroxismo comienza repentinamente y dura unos segundos, unos minutos, unas pocas horas o mucho más. El paroxismo generalmente termina tan repentinamente como comenzó, y el marcapasos del corazón regresa instantáneamente al nódulo sinusal.

La taquicardia paroxística a menudo se puede detener provocando un reflejo vagal. Un tipo de reflejo vagal que a veces se produce con este propósito es presionar el cuello en las regiones de los senos carotídeos, lo que puede causar un reflejo vagal suficiente para detener el paroxismo. También se pueden utilizar fármacos antiarrítmicos para ralentizar la conducción o prolongar el período refractario en los tejidos cardíacos.

TAQUICARDIA AURICULAR PAROXISMAL

Figura 13-13 demuestra un aumento repentino en la frecuencia cardíaca de aproximadamente 95 a aproximadamente 150 latidos / min en la mitad del registro. En un estudio detallado del ECG, se observa una onda P invertida durante el latido cardíaco rápido antes de cada complejo QRS-T, y esta onda P se superpone parcialmente a la onda T normal del latido anterior. Este hallazgo indica que el origen de esta taquicardia paroxística está en la aurícula pero, debido a que la onda P tiene una forma anormal, el origen no está cerca del nódulo sinusal.

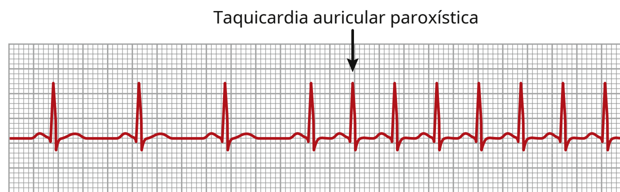


Figura 13-13. Taquicardia auricular paroxística: inicio en la mitad del registro (derivación I).

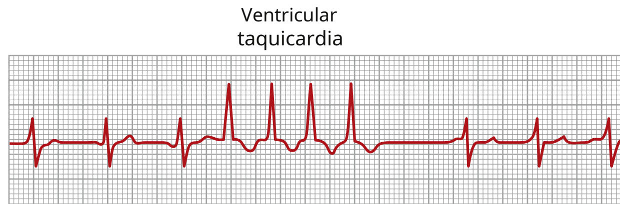


Figura 13-14. Taquicardia paroxística ventricular (derivación III).

Taquicardia paroxística del nódulo AV. La taquicardia paroxística a menudo es el resultado de un ritmo aberrante que afecta al nódulo AV y que por lo general causa complejos QRS-T casi normales, pero ondas P totalmente ausentes u oscurecidas.

Taquicardia paroxística auricular o del nódulo AV, ambas denominadas *taquicardias supraventriculares*, generalmente ocurren en personas jóvenes, por lo demás sanas, y generalmente desaparecen de la predisposición a la taquicardia después de la adolescencia. En general, la taquicardia supraventricular asusta enormemente a una persona y puede causar debilidad durante el paroxismo, pero generalmente no causa daño permanente por el ataque.

TAQUICARDIA VENTRICULAR

Figura 13-14 muestra un típico paroxismo corto de taquicardia ventricular. El ECG de taquicardia ventricular tiene la apariencia de una serie de latidos ventriculares prematuros que ocurren uno tras otro, sin ningún latido normal intercalado.

La taquicardia ventricular suele ser una afección grave por dos razones. En primer lugar, este tipo de taquicardia no suele ocurrir a menos que exista un daño isquémico considerable en los ventrículos. Segundo,*La taquicardia ventricular frecuentemente inicia la condición letal de fibrilación ventricular.* debido a la estimulación repetida rápida del músculo ventricular, como se explica en la siguiente sección.

A veces, intoxicación por el medicamento para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca *digital* causa focos irritables que conducen a taquicardia ventricular. Fármacos antiarrítmicos como *amiodarona* o *lidocaína* se puede utilizar para tratar la taquicardia ventricular. La lidocaína deprime el aumento normal de la permeabilidad al sodio de la membrana del músculo cardíaco durante la generación del potencial de acción, bloqueando así a menudo la descarga rítmica del punto focal que ha estado causando el ataque paroxístico. La amiodarona tiene múltiples acciones, como prolongar el potencial de acción y el período refractario en el músculo cardíaco y ralentizar la conducción AV. En algunos casos,*cardioversión* con un electrico Se necesita un choque en el corazón para restaurar el ritmo cardíaco normal.

LA FIBRILACIÓN VENTRICULAR

La más grave de todas las arritmias cardíacas es la fibrilación ventricular que, si no se detiene en 1 a 3 minutos, es casi invariablemente fatal. La fibrilación ventricular es el resultado de impulsos cardíacos que se han vuelto locos dentro de la masa muscular ventricular, estimulando primero una porción del músculo ventricular, luego otra porción, luego otra, y finalmente retroalimentando sobre sí mismo para volver a excitar el mismo músculo ventricular una y otra vez, sin detenerse nunca . Cuando ocurre este fenómeno, muchas porciones pequeñas del músculo ventricular se contraerán al mismo tiempo, mientras que muchas otras porciones se relajarán. Por lo tanto, nunca hay una contracción coordinada de todo el músculo ventricular a la vez, que es necesaria para un ciclo de bombeo del corazón. A pesar del movimiento masivo de señales estimulantes a lo largo de los ventrículos, las cámaras ventriculares no se agrandan ni se contraen, sino que permanecen en una etapa indeterminada de contracción parcial, sin bombear sangre o en cantidades insignificantes. Por lo tanto, después de que comienza la fibrilación, la pérdida del conocimiento ocurre en 4 a 5 segundos debido a la falta de flujo sanguíneo al cerebro, y la muerte irrecuperable de los tejidos comienza a ocurrir en todo el cuerpo en unos pocos minutos.

Múltiples factores pueden desencadenar el inicio de la fibrilación ventricular; una persona puede tener un latido cardíaco normal en un momento, pero 1 segundo después, los ventrículos están en fibrilación. Es especialmente probable que inicien la fibrilación una descarga eléctrica repentina del corazón, la isquemia del músculo cardíaco o la isquemia del sistema de conducción especializado.

FENÓMENO DE REINGRESO: LOS MOVIMIENTOS DEL CIRCO COMO BASE DE LA FIBRILACIÓN VENTRICULAR

Cuando el *normal* El impulso cardíaco en el corazón normal ha viajado a través de la extensión de los ventrículos, no tiene adónde ir porque todo el músculo ventricular es refractario y no puede conducir el impulso más lejos. Por lo tanto, ese impulso muere y el corazón espera un nuevo potencial de acción para comenzar en el nódulo sinusal.

Sin embargo, en algunas circunstancias, esta secuencia normal de eventos no ocurre. Por lo tanto, la siguiente es una explicación más completa de las condiciones de fondo que pueden iniciar el reingreso y conducir a lo que se conoce como *movimientos de circo,* que a su vez provocan fibrilación ventricular.

Figura 13-15. muestra varias pequeñas tiras de músculo cardiaco cortadas en forma de círculos. Si tal tira se estimula en la posición de las 12 en punto*para que el impulso viaje en una sola dirección,* el impulso se propaga progresivamente alrededor del círculo hasta que vuelve a la posición de las 12 en punto. Si las fibras musculares originalmente estimuladas todavía están en un estado refractario, el impulso se extingue porque el músculo refractario

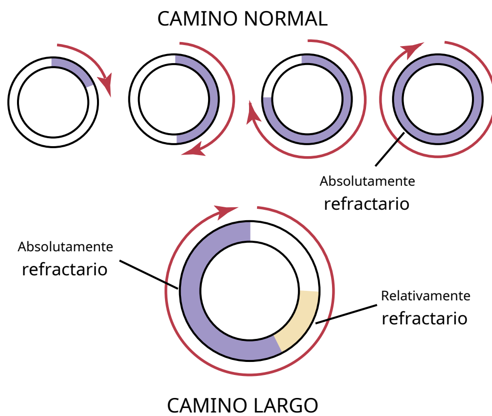


Figura 13-15. Movimiento de circo, que muestra la aniquilación del impulso en la vía corta y la propagación continuada del impulso en la vía larga.

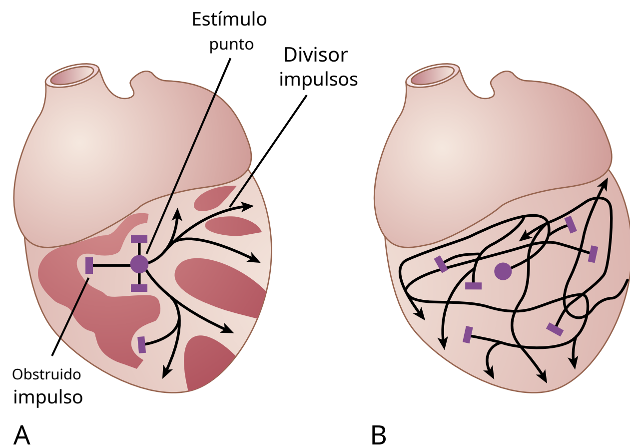


Figura 13-16. A,Inicio de la fibrilación en un corazón cuando están presentes parches de musculatura refractaria. **B,** Propagación continua de *impulsos fibrilatorios* en el ventrículo fibrilante.

no puede transmitir un segundo impulso. Sin embargo, tres condiciones diferentes pueden hacer que este impulso continúe viajando alrededor del círculo, es decir, causar la reentrada del impulso en el músculo que ya ha sido excitado (movimiento de circo):

1. Si el *el camino alrededor del círculo es mucho más largo de lo normal*, para cuando el impulso regrese a la posición de las 12 en punto, el músculo originalmente estimulado ya no será refractario y el impulso continuará alrededor del círculo una y otra vez.
2. Si la longitud de la vía permanece constante pero la *la velocidad de conducción disminuye* suficiente, transcurrirá un intervalo de tiempo mayor antes de que el impulso vuelva a la posición de las 12 en punto. En este momento, el músculo originalmente estimulado podría estar fuera del estado refractario y el impulso puede continuar alrededor del círculo una y otra vez.
3. *El período refractario del músculo puede acortarse considerablemente.* En este caso, el impulso también podría continuar alrededor y alrededor del círculo.

Todas estas condiciones ocurren en diferentes estados patológicos del corazón humano: (1) una vía larga ocurre típicamente en corazones dilatados; (2) una tasa de conducción disminuida resulta frecuentemente del bloqueo del sistema de Purkinje, isquemia del músculo, niveles altos de potasio en sangre o muchos otros factores; y (3) un período refractario acortado ocurre comúnmente en respuesta a varios fármacos, tales como epinefrina, o después de estimulación eléctrica repetitiva. Por lo tanto, en muchas alteraciones cardíacas, la reentrada puede causar patrones anormales de contracción cardíaca o ritmos cardíacos anormales que ignoran los efectos de establecimiento de ritmo del nódulo sinusal.

MECANISMO DE REACCIÓN EN CADENA DE FIBRILACIÓN

En la fibrilación ventricular, se ven muchas ondas contráctiles pequeñas y separadas que se extienden al mismo tiempo en diferentes direcciones sobre el músculo cardíaco. Los impulsos reentrantes en la fibrilación no son simplemente un impulso único. moviéndose en un círculo, como se muestra en **Figura 13-15.**. En cambio, han degenerado en una serie de múltiples frentes de onda que tienen la apariencia de una reacción en cadena. Una de las mejores formas de explicar este proceso en la fibrilación es describir el inicio de la fibrilación por descarga eléctrica con una corriente eléctrica alterna de 60 ciclos.

Fibrilación causada por corriente alterna de 60 ciclos.

En un punto central de los ventrículos del corazón A en **Figura 13-16.**, se aplica un estímulo eléctrico de 60 ciclos a través de un electrodo estimulante. El primer ciclo del estímulo eléctrico hace que una onda de despolarización se propague en todas direcciones, dejando todo el músculo debajo del electrodo en un estado refractario. Después de aproximadamente 0,25 segundos, parte de este músculo comienza a salir del estado refractario. Algunas porciones salen de la refractariedad antes que otras porciones. Este estado de eventos se representa en el corazón A por muchos parches más claros, que representan el músculo cardíaco excitable, y parches oscuros, que representan el músculo que aún es refractario. Ahora, los estímulos continuos de 60 ciclos del electrodo pueden hacer que los impulsos viajen solo en ciertas direcciones a través del corazón, pero no en todas las direcciones. Así, en el corazón A, ciertos impulsos viajan por distancias cortas hasta que alcanzan áreas refractarias del corazón, y luego se bloquean. Sin embargo, otros impulsos pasan entre las áreas refractarias y continúan viajando en las áreas excitables. Luego, varios eventos suceden en rápida sucesión, todos ocurren simultáneamente y terminan en un estado de fibrilación.

Primero, el bloqueo de los impulsos en algunas direcciones pero la transmisión exitosa en otras direcciones crea una de las condiciones necesarias para que se desarrolle una señal reentrante, es decir, *transmisión de algunas de las ondas de despolarización alrededor del corazón sólo en algunas direcciones, pero no en otras.*

En segundo lugar, la estimulación rápida del corazón provoca dos cambios en el músculo cardíaco, los cuales predisponen al movimiento circense: (1) el *Disminuye la velocidad de conducción a través del músculo cardíaco.* lo que permite un tiempo más largo

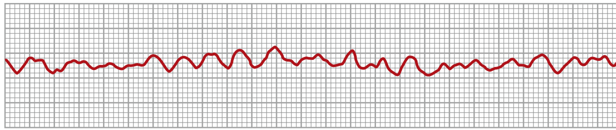


Figura 13-17. Fibrilación ventricular (derivación II).

intervalo para que los impulsos viajen alrededor del corazón; y (2) el *el período refractario del músculo se acorta,* permitiendo la reentrada del impulso en el músculo cardíaco previamente excitado en un tiempo mucho más corto de lo normal.

En tercer lugar, una de las características más importantes de la fibrilación ventricular es la *división de impulsos,* como se demuestra en el corazón A en **Figura 13-16.**. Cuando una onda de despolarización alcanza un área refractaria en el corazón, viaja a ambos lados alrededor del área refractaria. Así, un solo impulso se convierte en dos impulsos. Luego, cuando cada uno de estos impulsos alcanza otra zona refractaria, se divide para formar dos impulsos más. De esta manera, muchos nuevos frentes de onda se forman continuamente en el corazón por progresivos *reacciones en cadena* hasta que, finalmente, muchas pequeñas ondas de despolarización viajan en muchas direcciones al mismo tiempo. Además, este patrón irregular de viaje impulsivo causa *muchas rutas tortuosas para que viajen los impulsos, alargando en gran medida la vía conductora, que es una de las condiciones que sustenta la fibrilación.* También da como resultado un patrón irregular continuo de áreas refractarias irregulares en el corazón.

Uno puede ver fácilmente cuándo se ha iniciado un círculo vicioso. Se forman cada vez más impulsos; estos impulsos causan más y más parches de músculo refractario, y los parches refractarios causan más y más división de los impulsos. Por lo tanto, cada vez que una sola área del músculo cardíaco sale de la refractariedad, un impulso está a la mano para volver a ingresar al área.

Corazón B en **Figura 13-16.** demuestra el estado final que se desarrolla en la fibrilación ventricular. Aquí, se pueden ver muchos impulsos viajando en todas direcciones, algunos dividiendo y aumentando el número de impulsos y otros bloqueados por áreas refractarias. Una sola descarga eléctrica durante este período vulnerable con frecuencia puede conducir a un patrón extraño de impulsos que se extienden multidireccionalmente alrededor de las áreas refractarias del músculo, lo que conducirá a la fibrilación ventricular.

ELECTROCARDIOGRAMA EN FIBRILACIÓN VENTRICULAR

En la fibrilación ventricular, el ECG es extraño (**Figura 13-17**) y normalmente no muestra ninguna tendencia hacia un ritmo regular de ningún tipo. Durante los primeros segundos de la fibrilación ventricular, masas relativamente grandes de músculo se contraen simultáneamente, lo que provoca ondas irregulares gruesas en el ECG. Después de unos segundos más, las contracciones gruesas de los ventrículos desaparecen y el ECG cambia a un nuevo patrón de ondas muy irregulares de bajo voltaje. Por tanto, no se puede atribuir ningún patrón electrocardiográfico repetitivo a la fibrilación ventricular. En cambio, el

El músculo ventricular se contrae hasta en 30 a 50 parches pequeños de músculo a la vez, y los potenciales electrocardiográficos cambian constante y espasmódicamente porque las corrientes eléctricas en el corazón fluyen primero en una dirección y luego en otra y rara vez repiten un ciclo específico.

Los voltajes de las ondas en el ECG en la fibrilación ventricular suelen ser de aproximadamente 0,5 milivoltios cuando comienza la fibrilación ventricular, pero decaen rápidamente; por lo tanto, después de 20 a 30 segundos, normalmente son solo de 0,2 a 0,3 milivoltios. Se pueden registrar voltajes por minuto de 0,1 milivoltios o menos durante 10 minutos o más después de que comience la fibrilación ventricular. Como ya se señaló, debido a que no se produce ningún bombeo de sangre durante la fibrilación ventricular, este estado es letal a menos que se detenga mediante una terapia exitosa, como un electrochoque (desfibrilación) inmediato a través del corazón, como se explica en la siguiente sección.

DESFIBRILACIÓN VENTRICULAR

Aunque un voltaje de corriente alterna moderado aplicado directamente a los ventrículos casi invariablemente provoca la fibrilación de los ventrículos, una fuerte corriente eléctrica de alto voltaje que pasa a través de los ventrículos durante una fracción de segundo puede detener la fibrilación al hacer que todo el músculo ventricular se vuelva refractario simultáneamente. Esto se logra pasando una corriente intensa a través de electrodos grandes colocados en dos lados del corazón. La corriente penetra la mayoría de las fibras de los ventrículos al mismo tiempo, estimulando así esencialmente todas las partes de los ventrículos simultáneamente y haciendo que todas se vuelvan refractarias. Todos los potenciales de acción se detienen y el corazón permanece inactivo durante 3 a 5 segundos, después de lo cual comienza a latir nuevamente, generalmente con el nódulo sinusal o alguna otra parte del corazón que se convierte en el marcapasos. Sin embargo,

Cuando los electrodos se aplican directamente a los dos lados del corazón, la fibrilación generalmente se puede detener usando 1000 voltios de corriente continua aplicados durante unas milésimas de segundo. Cuando se aplica a través de dos electrodos en la pared torácica, como se muestra en**Figura 13-18.**, el procedimiento habitual es cargar un condensador eléctrico grande hasta varios miles de voltios y luego hacer que el condensador se descargue durante unas milésimas de segundo a través de los electrodos y a través del corazón.

En la mayoría de los casos, la corriente de desfibrilación se envía al corazón en formas de onda bifásicas, alternando la dirección del pulso de la corriente a través del corazón. Esta forma de administración reduce sustancialmente la energía necesaria para una desfibrilación exitosa, disminuyendo así el riesgo de quemaduras y daño cardíaco.

En pacientes con alto riesgo de fibrilación ventricular, se puede implantar un pequeño desfibrilador cardioversor implantable (ICD) con cables de electrodos alojados en el ventrículo derecho. El dispositivo está programado para detectar fibrilación ventricular y revertir

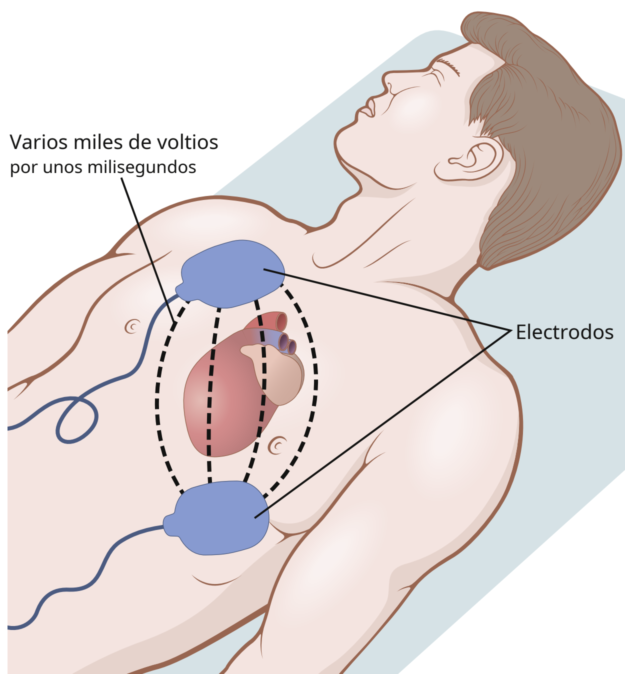


Figura 13-18. Aplicación de corriente eléctrica al tórax para detener la fibrilación ventricular.

mediante la entrega de un breve impulso eléctrico al corazón. Los avances en la electrónica y las baterías han permitido el desarrollo de ICD que pueden suministrar suficiente corriente eléctrica para desfibrilar el corazón a través de cables de electrodos implantados por vía subcutánea, fuera de la caja torácica cerca del corazón en lugar de dentro o sobre el corazón mismo. Estos dispositivos se pueden implantar con un procedimiento quirúrgico menor.

BOMBEO MANUAL DEL CORAZÓN (REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR) COMO AYUDA A LA DESFIBRILACIÓN

A menos que se desfibrile dentro de 1 minuto después de que comience la fibrilación ventricular, el corazón generalmente está demasiado débil para ser revivido por desfibrilación debido a la falta de nutrición del flujo sanguíneo coronario. Sin embargo, todavía es posible revivir el corazón bombeando preliminarmente el corazón con la mano (apretón intermitente de la mano) y luego desfibrilando el corazón más tarde. De esta manera, se suministran pequeñas cantidades de sangre a la aorta y se desarrolla un riego sanguíneo coronario renovado. Luego, después de unos minutos de bombeo manual, la desfibrilación eléctrica suele ser posible. Los corazones en fibrilación se han bombeado manualmente durante hasta 90 minutos seguidos de una desfibrilación exitosa.

Una técnica para bombear el corazón sin abrir el tórax consiste en empujes intermitentes de presión sobre la pared torácica junto con respiración artificial. Este proceso, más la desfibrilación, se llama *reanimación cardiopulmonar* (CPR).

La falta de flujo sanguíneo al cerebro durante más de 5 a 8 minutos suele causar un deterioro mental permanente o incluso la destrucción del tejido cerebral. Incluso si se revive el corazón, la persona puede morir por los efectos del daño cerebral o puede vivir con un deterioro mental permanente.

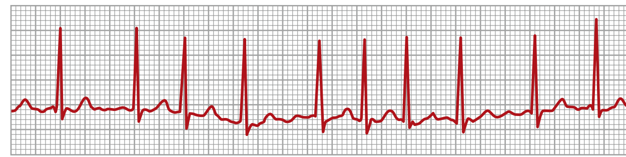


Figura 13-19. Fibrilación auricular (derivación II). Las ondas que se pueden ver son QRS ventriculares y ondas T.

FIBRILACIÓN AURICULAR

Recuerde que, a excepción de la vía de conducción a través del haz AV, la masa de músculo auricular está separada de la masa de músculo ventricular por tejido fibroso. Por lo tanto, la fibrilación ventricular a menudo ocurre sin fibrilación auricular. Asimismo, la fibrilación a menudo ocurre en las aurículas sin fibrilación ventricular (se muestra a la derecha en **Figura 13-20**).

El mecanismo de la fibrilación auricular es idéntico al de la fibrilación ventricular, excepto que el proceso ocurre solo en la masa muscular auricular en lugar de la masa ventricular. Una causa frecuente de fibrilación auricular es el agrandamiento auricular, que puede resultar, por ejemplo, de lesiones de las válvulas cardíacas que impiden que las aurículas se vacíen adecuadamente en los ventrículos o de insuficiencia ventricular con un exceso de retención de sangre en las aurículas. Las paredes auriculares dilatadas proporcionan las condiciones ideales de una vía conductora larga, así como una conducción lenta, las cuales predisponen a la fibrilación auricular.

Bombeo deficiente del atrio durante la fibrilación auricular. Por las mismas razones por las que los ventrículos no bombean sangre durante la fibrilación ventricular, las aurículas tampoco bombean sangre en la fibrilación auricular. Por lo tanto, las aurículas se vuelven inútiles como bombas de cebado para los ventrículos. Aun así, la sangre fluye pasivamente a través de las aurículas hacia los ventrículos y la eficiencia del bombeo ventricular se reduce solo entre un 20% y un 30%. Por lo tanto, en contraste con la letalidad de la fibrilación ventricular, una persona puede vivir durante años con fibrilación auricular, aunque con una eficiencia reducida del bombeo cardíaco general. Sin embargo, debido a la función contráctil auricular reducida, la sangre puede estancarse, permitiendo que se formen coágulos de sangre en el apéndice auricular. Estos coágulos de sangre pueden desprenderse y viajar al cerebro, causando un derrame cerebral oa otras partes del cuerpo. Por lo tanto,

ELECTROCARDIOGRAMA EN FIBRILACIÓN AURICULAR

Figura 13-19 muestra el ECG durante la fibrilación auricular. Numerosas ondas pequeñas de despolarización se propagan en todas direcciones a través de las aurículas durante la fibrilación auricular. Debido a que las ondas son débiles, y muchas de ellas son de polaridad opuesta en un momento dado, por lo general se neutralizan eléctricamente entre sí casi por completo. Por lo tanto, en el ECG, no se pueden ver ondas P de las aurículas o solo una fina, de alta frecuencia, muy

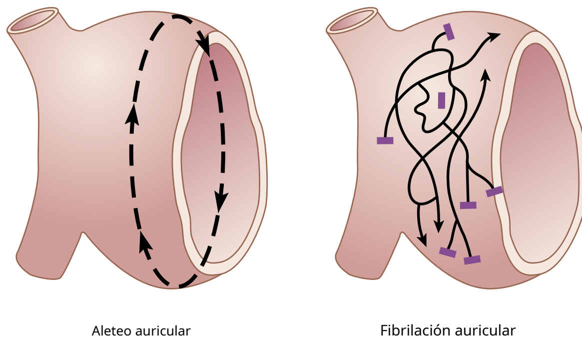


Figura 13-20. Vías de impulsos en el aleteo auricular y la fibrilación auricular.

registro de onda de bajo voltaje. Por el contrario, los complejos QRS-T son normales a menos que exista alguna patología de los ventrículos, pero su sincronización es irregular, como se explica a continuación.

IRREGULARIDAD DEL RITMO VENTRICULAR DURANTE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Cuando las aurículas están fibrilando, los impulsos llegan del músculo auricular al nódulo AV de forma rápida pero también irregular. Debido a que el nódulo AV no pasará un segundo impulso durante aproximadamente 0,35 segundos después de uno anterior, deben transcurrir al menos 0,35 segundos entre una contracción ventricular y la siguiente. Luego, se produce un intervalo adicional pero variable de 0 a 0,6 segundos antes de que uno de los impulsos fibrilatorios auriculares irregulares llegue al nodo AV. Por tanto, el intervalo entre las sucesivas contracciones ventriculares varía desde un mínimo de aproximadamente 0,35 segundos hasta un máximo de aproximadamente 0,95 segundos, lo que provoca un latido cardíaco muy irregular. De hecho, esta irregularidad, demostrada por el espaciamiento variable de los latidos del corazón en el ECG mostrado en

Figura 13-19, es uno de los hallazgos clínicos utilizados para diagnosticar la afección. Además, debido a la rápida frecuencia de los impulsos fibrilatorios en las aurículas, el ventrículo es impulsado a una frecuencia cardíaca rápida, generalmente entre 125 y 150 latidos / min.

TRATAMIENTO CON ELECTROSHOCK DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Similar a la conversión de la fibrilación ventricular a un ritmo normal por electrochoque, la fibrilación auricular puede convertirse por electrochoque. El procedimiento es similar al de la conversión de la fibrilación ventricular, excepto que la descarga eléctrica única está programada (o sincronizada) para dispararse solo durante el complejo QRS cuando los ventrículos son refractarios a la estimulación. A menudo sigue un ritmo normal *si el corazón es capaz de generar un ritmo normal.* Este procedimiento se llama sincronizado *cardioversión* en lugar de *desfibrilación* en el contexto de fibrilación ventricular.

ALETEO AURICULAR

El aleteo auricular es otra afección causada por un movimiento de circo en las aurículas. El aleteo auricular es diferente al auricular.

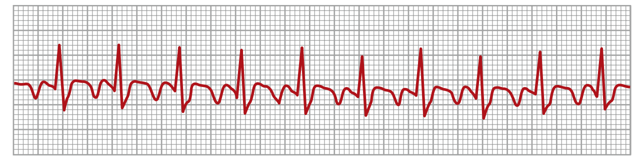


Figura 13-21. Aleteo auricular a 250 latidos / min con un ritmo auricular a ventricular 2: 1 a 125 latidos / min (derivación II).

fibrilación en el sentido de que la señal eléctrica viaja como una sola onda grande, siempre en una dirección, alrededor y alrededor de la masa muscular auricular, como se muestra a la izquierda en **Figura 13-20**. El aleteo auricular provoca una rápida tasa de contracción de las aurículas, generalmente entre 200 y 350 latidos / min. Sin embargo, debido a que un lado de las aurículas se contrae mientras que el otro lado se relaja, la cantidad de sangre bombeada por las aurículas se reduce. Además, las señales llegan al nódulo AV demasiado rápido para que todas ellas pasen a los ventrículos porque los períodos refractarios del nódulo AV y del haz AV son demasiado largos para pasar más de una fracción de las señales auriculares. Por lo tanto, generalmente hay dos o tres latidos de las aurículas por cada latido de los ventrículos.

Figura 13-21. muestra un ECG típico en el aleteo auricular. Las ondas P son fuertes debido a la contracción de masas musculares semicoordinadas. Sin embargo, tenga en cuenta que un complejo QRS-T sigue una onda P auricular solo una vez por cada dos latidos de las aurículas, lo que da un ritmo de 2: 1.

PARO CARDIACO

Una última anomalía grave del sistema de conducción del ritmo cardíaco es *paro cardiaco,* que resulta del cese de todas las señales de control eléctrico en el corazón. Es decir, no queda ningún ritmo espontáneo.

Puede ocurrir un paro cardíaco *durante la anestesia profunda,* cuando se puede desarrollar hipoxia severa debido a una respiración inadecuada. La hipoxia impide que las fibras musculares y las fibras conductoras mantengan diferencias normales de concentración de electrolitos a través de sus membranas, y su excitabilidad puede verse tan afectada que la ritmicidad automática desaparece.

En muchos casos de paro cardíaco debido a la anestesia, la RCP prolongada (durante muchos minutos o incluso horas) tiene bastante éxito para restablecer un ritmo cardíaco normal. En algunos pacientes, la enfermedad miocárdica grave puede provocar un paro cardíaco permanente o semipermanente, que puede provocar la muerte. Para tratar la afección, los impulsos eléctricos rítmicos de un*marcapasos cardíaco electrónico implantado*
se han utilizado con éxito para mantener vivos a los pacientes durante meses o años.

Bibliografía

Ackerman M, Atkins DL, Triedman JK: Muerte cardíaca súbita en los jóvenes, Circulación 133: 1006, 2016.
Adler A, Rosso R, Viskin D, et al .: ¿Qué sabemos sobre la "forma maligna" de la repolarización temprana? J Am Coll Cardiol 62: 863, 2013.

Borne RT, Katz D, Betz J, et al .: Desfibriladores automáticos implantables para la prevención secundaria de la muerte cardíaca súbita: una revisión, J Am Heart Assoc 6: e005515, 2017.

Darby AE, DiMarco JP: Manejo de la fibrilación auricular en pacientes con cardiopatía estructural, Circulation 125: 945, 2012. Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH: Nuevos conocimientos sobre la actividad del marcapasos: promover la comprensión del síndrome del seno enfermo, Circulation 115: 1921 2007.

Fukuda K, Kanazawa H, Aizawa Y, et al .: Inervación cardíaca y muerte cardíaca súbita, Circ Res 116: 2015, 2005.

Giudicessi JR, Roden DM, Wilde AAM, et al .: Clasificación y notificación de la variación genética común potencialmente proarrítmica en las pruebas genéticas del síndrome de QT largo, Circulation 137: 619, 2018. Guasch E, Mont L: Diagnóstico, fisiopatología y manejo del ejercicio -arritmias inducidas, Nat Rev Cardiol 14:88, 2017.

John RM, Tedrow UB, Koplan BA, et al .: Arritmias ventriculares y muerte cardíaca súbita, Lancet 380: 1520, 2012.

Koruth JS, Lala A, Pinney S, et al .: El uso clínico de ivabradina, J Am Coll Cardiol 70: 1777, 2017.

Lee G, Sanders P, Kalman JM: Ablación con catéter de arritmias auriculares: estado del arte, Lancet 380: 1509, 2012.

Macfarlane PW, Antzelevitch C, HaissaguerreM, et al .: The early repolarization pattern: A consenso paper, J Am Coll Cardiol 66: 470, 2015. Morita H, Wu J, Zipes DP: The QT syndromes: long and short, Lancet 372 : 750, 2008.

Olshansky B, Sullivan RM: Taquicardia sinusal inapropiada, J Am Coll Cardiol 61: 793, 2013.

Park DS, Fishman GI: El sistema de conducción cardíaca, Circulation 123: 904, 2011.

Passman R, Kadish A: Prevención de muerte súbita con dispositivos implantables, Circulation 116: 561, 2007.

Prystowsky EN, Padanilam BJ, Joshi S, Fogel RI: arritmias ventriculares en ausencia de cardiopatía estructural, J Am Coll Cardiol 59: 1733, 2012.

Reed GW, Rossi JE, Cannon CP: Infarto agudo de miocardio, Lancet 389: 197, 2017.

Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, et al .: Síntomas y estado funcional de pacientes con fibrilación auricular: estado del arte y oportunidades de investigación futuras, Circulation 125: 2933, 2012.

Roden DM: prolongación del intervalo QT inducida por fármacos, N Engl J Med 350: 1013, 2004.

Schlapfer J, Wellens HJ: electrocardiogramas interpretados por computadora. Beneficios y limitaciones, J Am Coll Cardiol 70: 1183, 2017. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George Jr AL, Wilde AA: Impacto de la genética en el manejo clínico de las canalopatías, J Am Coll Cardiol 62: 169, 2013.

Schwartz PJ, Woosley RL: Predicción de lo impredecible: prolongación del intervalo QT inducida por fármacos y Torsades de Pointes, J Am Coll Cardiol 67: 1639, 2016.

Shen MJ, Zipes DP: Papel del sistema nervioso autónomo en la modulación de arritmias cardíacas, Circ Res 114: 1004, 2014.

Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH: Fibrilación auricular: epidemiología, fisiopatología y resultados clínicos, Circ Res 120: 1501, 2017.

Vijayaraman P, Chung MK, Dandamudi G, et al .: Su ritmo de paquete, J Am Coll Cardiol 72: 927, 2018.

CAPÍTULO 1 4

Resumen de la circulación: presión, Flujo y resistencia

La función de la circulación es satisfacer las necesidades de los tejidos corporales: transportar nutrientes a los tejidos, transportar los productos de desecho, transportar hormonas de una parte del cuerpo a otra y, en general, mantener un ambiente apropiado en todos. los fluidos tisulares para la supervivencia y el funcionamiento óptimo de las células.

La velocidad del flujo sanguíneo a través de muchos tejidos se controla principalmente en respuesta a su necesidad de nutrientes y la eliminación de los productos de desecho del metabolismo. En algunos órganos, como los riñones, la circulación tiene funciones adicionales. El flujo de sangre al riñón, por ejemplo, supera con creces sus necesidades metabólicas y está relacionado con su función excretora, que requiere que se filtre un gran volumen de sangre cada minuto.

El corazón y los vasos sanguíneos, a su vez, se controlan para proporcionar el gasto cardíaco y la presión arterial necesarios para suministrar un flujo sanguíneo adecuado a los tejidos. ¿Cuáles son los mecanismos para controlar el volumen sanguíneo y el flujo sanguíneo, y cómo se relaciona este proceso con las otras funciones de la circulación? Estos son algunos de los temas y preguntas que discutimos en esta sección sobre la circulación.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE LA CIRCULACIÓN

La circulación, que se muestra en Figura 14-1, se divide en el *Circulación sistemica* y el *Circulación pulmonar.* Debido a que la circulación sistémica suministra flujo sanguíneo a todos los tejidos del cuerpo excepto a los pulmones, también se le llama *mayor circulacion* o *Circulación periferica.*

Partes funcionales de la circulación. Antes de discutir los detalles de la función circulatoria, es importante comprender el papel de cada parte de la circulación.

La función del *arterias* es transportar sangre *bajo alta presión* a los tejidos. Por esta razón, las arterias tienen paredes vasculares fuertes y la sangre fluye a alta velocidad en las arterias.

los *arteriolas* son las últimas pequeñas ramas del sistema arterial; actúan como *conductos de control* a través del cual se libera sangre a los capilares. Las arteriolas tienen paredes musculares fuertes que pueden cerrar las arteriolas por completo o, al relajarse, pueden dilatar los vasos varias veces; por tanto, las arteriolas pueden alterar enormemente el flujo sanguíneo en cada tejido en respuesta a sus necesidades.

La función del *capilares* consiste en intercambiar líquidos, nutrientes, electrolitos, hormonas y otras sustancias entre la sangre y el líquido intersticial. Para cumplir este papel, las paredes capilares son delgadas y tienen numerosos minutos *poros capilares* permeable al agua y otras sustancias de pequeño peso molecular.

los *vénulas* recolectan sangre de los capilares y se fusionan gradualmente en venas progresivamente más grandes.

los *venas* funcionan como conductos para el transporte de sangre desde las vénulas de regreso al corazón. Las venas también sirven como un importante reservorio de sangre adicional. Debido a que la presión en el sistema venoso es baja, las paredes venosas son delgadas. Aun así, son lo suficientemente musculosos como para contraerse o expandirse y, por lo tanto, sirven como

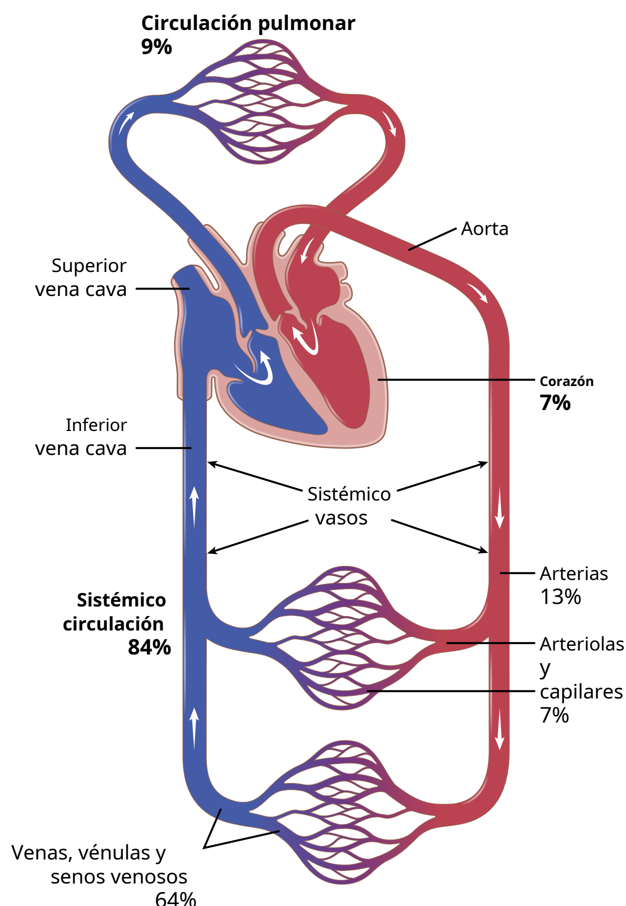


Figura 14-1. Distribución de sangre (en porcentaje de sangre total) en las diferentes partes del sistema circulatorio.

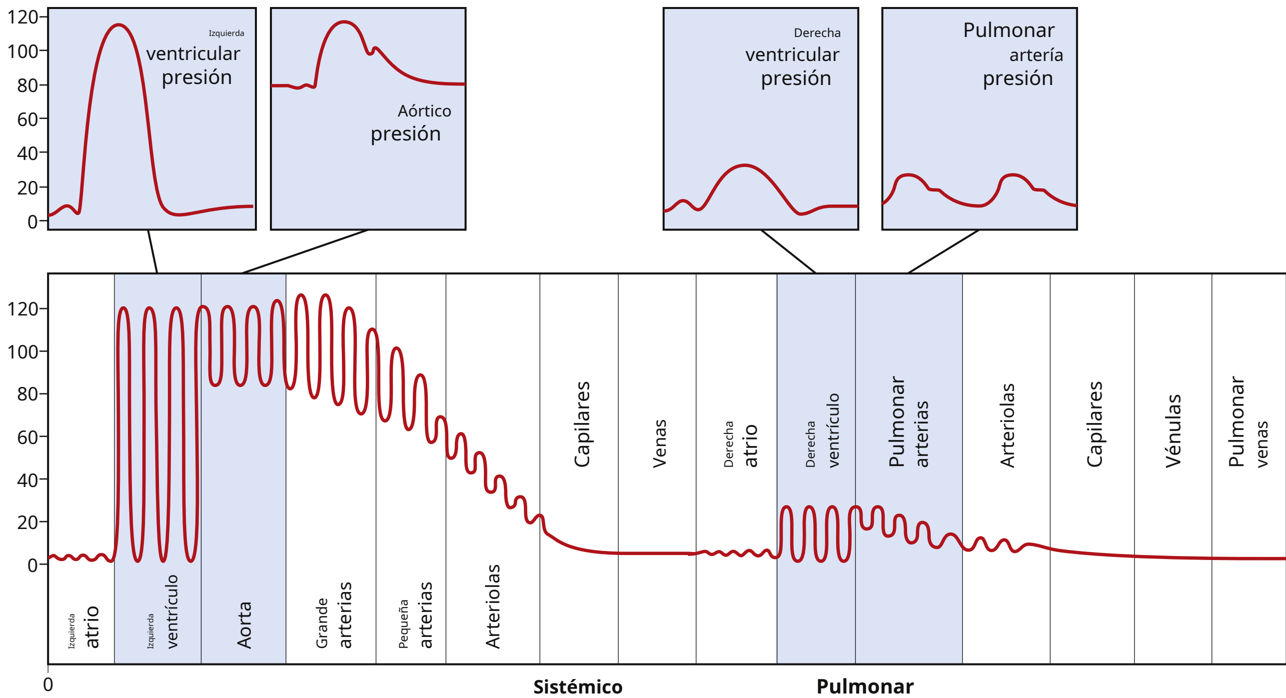


Figura 14-2. Presión arterial normal (en mm Hg) en las diferentes partes del sistema circulatorio cuando una persona está acostada en posición horizontal. posición.

un reservorio controlable para la sangre extra, ya sea en pequeña o gran cantidad, dependiendo de las necesidades de la circulación.

Volúmenes de sangre en las diferentes partes de la circulación. Figura 14-1 proporciona una descripción general de la circulación y enumera los porcentajes del volumen sanguíneo total en los principales segmentos de la circulación. Por ejemplo, aproximadamente el 84% del volumen total de sangre del cuerpo está en la circulación sistémica y el 16% está en el corazón y los pulmones. Del 84% en la circulación sistémica, aproximadamente el 64% está en las venas, el 13% está en las arterias y el 7% está en las arteriolas y capilares sistémicos. El corazón contiene el 7% de la sangre y los vasos pulmonares contienen el 9%.

Lo más sorprendente es el bajo volumen de sangre en los capilares. Sin embargo, es aquí donde se produce la función más importante de la circulación: la difusión de sustancias de un lado a otro entre la sangre y los tejidos, como se analiza enCapítulo 16.

Áreas transversales y velocidades del flujo sanguíneo. Si todo el *vasos sistémicos* de cada tipo se pusieron uno al lado del otro, sus áreas transversales totales aproximadas para el humano promedio serían las siguientes:

Embarcación	Área de sección transversal (cm_2)
Aorta	2.5
Arterias pequeñas	20
Arteriolas	40
Capilares	2500
Vénulas	250
Pequeñas venas	80
Venas cavas	8

Nótese particularmente que las áreas transversales de las venas son mucho más grandes que las de las arterias, con un promedio de aproximadamente cuatro veces las de las arterias correspondientes. Esta diferencia explica la gran capacidad de almacenamiento de sangre del sistema venoso en comparación con el sistema arterial.

Debido a que el mismo volumen de flujo sanguíneo (F) debe pasar a través de cada segmento de la circulación cada minuto, la velocidad del flujo sanguíneo (v) es inversamente proporcional al área de la sección transversal vascular (A):

$$v = F / A$$

Por lo tanto, en condiciones de reposo, la velocidad promedia alrededor de 33 cm / s en la aorta, pero es sólo 1/1000 más rápida en los capilares, alrededor de 0,3 mm / s. Sin embargo, debido a que los capilares tienen una longitud típica de solo 0.3 a 1 milímetro, la sangre permanece en los capilares solo de 1 a 3 segundos, lo cual es sorprendente porque toda la difusión de sustancias nutritivas y electrolitos que ocurre a través de las paredes capilares debe realizarse en este corto tiempo.

Presiones en las distintas partes de la circulación. Debido a que el corazón bombea sangre continuamente hacia la aorta, la presión media en la aorta es alta, con un promedio de alrededor de 100 mm Hg. Además, debido a que el bombeo cardíaco es pulsátil, la presión arterial normalmente alterna entre un promedio*nivel de presión sistólica* de 120 mm Hg y una *nivel de presión diastólica* de 80 mm Hg en condiciones de reposo, como se muestra en el lado izquierdo de **Figura 14-2**.

A medida que la sangre fluye a través del *Circulación sistemica,* su presión media cae progresivamente a aproximadamente 0 mm Hg cuando alcanza la terminación de las venas cavas superior e inferior, donde desembocan en la aurícula derecha del corazón.

La presión en muchos de los capilares sistémicos varía desde 35 mm Hg cerca de los extremos arteriolares hasta 10 mm Hg cerca de los extremos venosos, pero su presión funcional promedio en la mayoría de los lechos vasculares es de aproximadamente 17 mm Hg, una presión baja. lo suficiente como para que poco de plasma se filtre a través del minuto *poros* de las paredes capilares, aunque los nutrientes pueden *difuso* fácilmente a través de estos mismos poros a las células del tejido periférico. En algunos capilares, como los capilares glomerulares de los riñones, la presión es considerablemente más alta, con un promedio de alrededor de 60 mmHg y provocando tasas mucho más altas de filtración de líquidos.

En el extremo derecho de **Figura 14-2**, tenga en cuenta el respectivo presiones en las diferentes partes del *Circulación pulmonar.* En las arterias pulmonares, la presión es pulsátil, al igual que en la aorta, pero la presión es mucho menor; *presión sistólica de la arteria pulmonar* promedia alrededor de 25 mm Hg y *presión diastólica* promedia alrededor de 8 mm Hg, con una presión arterial pulmonar media de sólo 16 mmHg. La presión capilar pulmonar media tiene un promedio de sólo 7 mm Hg. Sin embargo, el flujo sanguíneo total a través de los pulmones cada minuto es el mismo que a través de la circulación sistémica. Las bajas presiones del sistema pulmonar están de acuerdo con las necesidades de los pulmones porque todo lo que se requiere es exponer la sangre en los capilares pulmonares al oxígeno y otros gases en los alvéolos pulmonares.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE FUNCIÓN CIRCULATORIA

Aunque los detalles de la función circulatoria son complejos, tres principios básicos subyacen a todas las funciones del sistema.

1. *El flujo de sangre a la mayoría de los tejidos se controla de acuerdo con las necesidades del tejido.* Cuando los tejidos están activos, necesitan un mayor suministro de nutrientes y, por lo tanto, más flujo sanguíneo que cuando están en reposo, ocasionalmente hasta de 20 a 30 veces el nivel en reposo. Sin embargo, el corazón normalmente no puede aumentar su gasto cardíaco más de cuatro a siete veces más alto que los niveles en reposo. Por lo tanto, no es posible simplemente aumentar el flujo sanguíneo en todas partes del cuerpo cuando un tejido en particular exige un aumento del flujo. En cambio, los microvasos de cada tejido, especialmente las arteriolas, monitorean continuamente las necesidades de los tejidos, como la disponibilidad de oxígeno y otros nutrientes y la acumulación de dióxido de carbono y otros productos de desecho de los tejidos. Estos microvasos, a su vez, se dilatan o contraen para controlar el flujo sanguíneo local al nivel requerido para la actividad tisular. También,

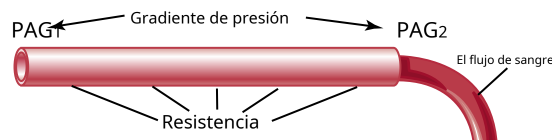


Figura 14-3. Interrelaciones de presión, resistencia y sangre. fluir. PAG1, Presión en el origen del recipiente; PAG2, presión en el otro extremo del recipiente.

2. *El gasto cardíaco es la suma de todos los flujos tisulares locales.* Cuando la sangre fluye a través de un tejido, inmediatamente regresa por las venas al corazón. El corazón responde automáticamente a esta mayor afluencia de sangre bombeándola inmediatamente de regreso a las arterias. Así, mientras el corazón funcione con normalidad, actúa como un autómata, respondiendo a las demandas de los tejidos. Sin embargo, el corazón a menudo necesita ayuda en forma de señales nerviosas especiales para que bombee la cantidad necesaria de flujo sanguíneo.
3. *La regulación de la presión arterial es generalmente independiente del control del flujo sanguíneo local o del control del gasto cardíaco.* El sistema circulatorio está provisto de un extenso sistema para controlar la presión arterial. Por ejemplo, si en cualquier momento la presión cae significativamente por debajo del nivel normal de aproximadamente 100 mm Hg, una avalancha de reflejos nerviosos provoca una serie de cambios circulatorios para elevar la presión de regreso a la normalidad en segundos. Las señales nerviosas hacen especialmente lo siguiente: (a) aumentan la fuerza de los latidos del corazón; (b) provocar la contracción de los grandes reservorios venosos para proporcionar más sangre al corazón; y (c) provocar una constricción generalizada de las arteriolas en muchos tejidos de modo que se acumule más sangre en las arterias grandes para aumentar la presión arterial. Luego, durante períodos más prolongados, horas y días, los riñones desempeñan un papel importante adicional en el control de la presión al secretar hormonas que controlan la presión y regulan el volumen sanguíneo.

Por tanto, las necesidades de los tejidos individuales son atendidas específicamente por la circulación. En el resto de este capítulo, comenzaremos a analizar el control básico del flujo sanguíneo tisular, el gasto cardíaco y la presión arterial.

INTERRELACIONES DE PRESIÓN, FLUJO Y RESISTENCIA

El flujo sanguíneo a través de un vaso sanguíneo está determinado por dos factores: (1) *diferencia de presión* de la sangre entre los dos extremos del vaso, también llamado a veces el *gradiente de presión* a lo largo del vaso, que empuja la sangre a través del vaso; y (2) el impedimento al flujo sanguíneo a través del vaso, que se llama*resistencia vascular.* **Figura 14-3** demuestra estas relaciones, mostrando un segmento de vaso sanguíneo ubicado en cualquier parte del sistema circulatorio.

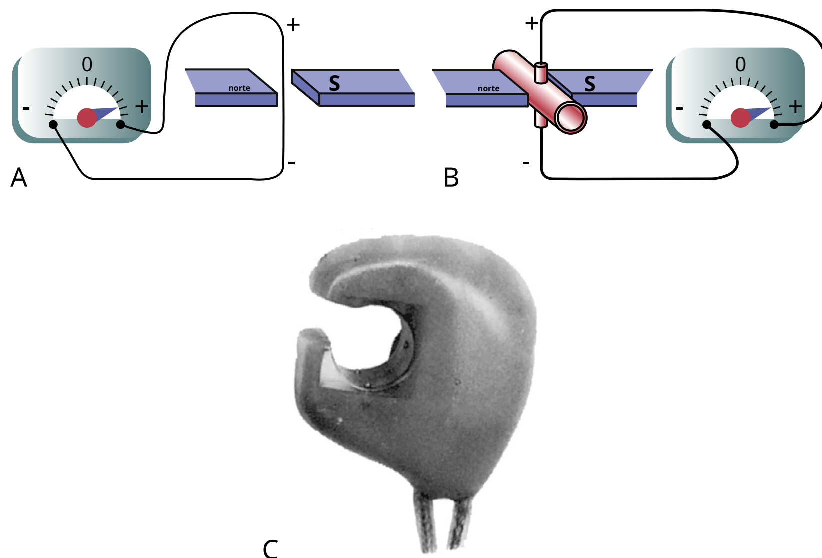


Figura 14-4. A,Caudalímetro electromagnético que muestra la generación de un voltaje eléctrico en un cable a medida que pasa a través de un campo electromagnético. **B,** Generación de un voltaje eléctrico en los electrodos de un vaso sanguíneo cuando el vaso se coloca en un campo magnético fuerte y la sangre fluye a través del vaso. **C**, Sonda de caudalímetro electromagnético moderno para implantación crónica alrededor de los vasos sanguíneos. N y S se refieren a los polos norte y sur del imán.

PAG1 representa la presión en el origen del recipiente y P_2 es la presión en el otro extremo. La resistencia se produce como resultado de la fricción entre la sangre que fluye y el endotelio intravascular a lo largo del interior del vaso. El flujo a través del recipiente se puede calcular mediante la siguiente fórmula, que se llama*Ley de Ohm*:

$$F = \frac{\Delta PAG}{R}$$

donde F es el flujo sanguíneo, ΔP es la diferencia de presión (P_1 - P_2) entre los dos extremos del recipiente, y R es la resistencia. Esta fórmula establece que el flujo sanguíneo es directamente proporcional a la diferencia de presión pero inversamente proporcional a la resistencia.

Tenga en cuenta que es el *diferencia* en la presión entre los dos extremos del recipiente, no la presión absoluta en el recipiente, que determina el caudal. Por ejemplo, si la presión en ambos extremos de un recipiente es de 100 mm Hg y no existe diferencia entre los dos extremos, no habrá flujo, a pesar de la presencia de una presión de 100 mm Hg.

La ley de Ohm, ilustrada en la fórmula anterior, expresa una de las relaciones más importantes que el lector debe comprender para comprender la hemodinámica de la circulación. Debido a la extrema importancia de esta fórmula, el lector también debe familiarizarse con sus otras formas algebraicas:

$$\Delta P = F \times R$$

$$R = \frac{\Delta PAG}{F}$$

EL FLUJO DE SANGRE

La tasa de flujo sanguíneo significa la cantidad de sangre que pasa por un punto dado de la circulación en un período de tiempo determinado. Normalmente, el flujo sanguíneo se expresa en *mililitros por minuto* o *litros por minuto,* pero puede expresarse en mililitros por segundo o en cualquier otra unidad de flujo y tiempo.

El flujo sanguíneo total en la circulación total de una persona adulta en reposo es de aproximadamente 5000 ml / min. Esto se llama*salida cardíaca* porque es la cantidad de sangre que el corazón bombea a la aorta cada minuto.

Métodos para medir el flujo sanguíneo. Muchos mecanicos ymecanoeléctrico *medidor de corriente* Los dispositivos pueden insertarse en serie con un vaso sanguíneo o, en algunos casos, aplicarse al exterior del vaso para medir el flujo sanguíneo.

Caudalímetro electromagnético. Un flujo electromagnético metro, cuyos principios se ilustran en **Figura 14-4.**, se puede utilizar para medir el flujo sanguíneo de forma experimental sin abrir el vaso sanguíneo. **Figura 14-4.***A* muestra la generación de fuerza electromotriz (voltaje eléctrico) en un cable que se mueve rápidamente en una dirección transversal a través de un campo magnético. Este es el principio bien conocido para la producción de electricidad por el generador eléctrico.
Figura 14-4.*B* muestra que el mismo principio se aplica para la generación de fuerza electromotriz en la sangre que se mueve a través de un campo magnético. En este caso, se coloca un vaso sanguíneo entre los polos de un imán fuerte y se colocan electrodos en los dos lados del vaso perpendiculares a las líneas magnéticas de fuerza. Cuando la sangre fluye a través del vaso, se genera un voltaje eléctrico proporcional a la velocidad del flujo sanguíneo entre los dos electrodos, y este voltaje se registra usando un voltímetro apropiado o un aparato de registro electrónico.**Figura 14-4.***C* muestra una sonda real que se coloca en un vaso sanguíneo grande para registrar su flujo sanguíneo. La sonda contiene tanto el imán fuerte como los electrodos.

Una ventaja especial del medidor de flujo electromagnético es que puede registrar cambios en el flujo en menos de 1/100 de segundo, lo que permite el registro preciso de cambios pulsátiles en el flujo, así como un flujo constante.

Caudalímetro Doppler ultrasónico. Otro tipo de flujo medidor que se puede aplicar al exterior del recipiente y que tiene muchas de las mismas ventajas que el medidor de flujo electromagnético es el *caudalímetro ultrasónico Doppler,* se muestra en la **Figura 14-5**. Un diminuto cristal piezoeléctrico está montado en un extremo de la pared del dispositivo. Este cristal, cuando se energiza con un aparato electrónico apropiado, transmite ultrasonido a una frecuencia de varios cientos de miles de ciclos por segundo corriente abajo a lo largo del flujo de sangre. Una parte del sonido es reflejada por los glóbulos rojos en la sangre que fluye. Las ondas de ultrasonido reflejadas luego viajan hacia atrás desde las células sanguíneas hacia el cristal. Estas ondas reflejadas tienen una frecuencia más baja que la onda transmitida porque los glóbulos rojos se están alejando del cristal transmisor. Este efecto se llama*Efecto Doppler.* (Es el mismo efecto que se experimenta cuando un tren se acerca y pasa mientras hace sonar su silbato. Una vez que el silbato ha pasado por la persona, el tono del sonido del silbato de repente se vuelve mucho más bajo que cuando se acerca el tren).

Para el caudalímetro que se muestra en **Figura 14-5**, La altura-La frecuencia de la onda de ultrasonido se corta intermitentemente y la onda reflejada se recibe de nuevo en el cristal y se amplifica en gran medida por el aparato electrónico. Otra parte del aparato electrónico determina la diferencia de frecuencia entre la onda transmitida y la onda reflejada, determinando así la velocidad del flujo sanguíneo. Mientras el diámetro de un vaso sanguíneo no cambie, los cambios en el flujo sanguíneo en el vaso están directamente relacionados con los cambios en la velocidad del flujo.

Al igual que el medidor de flujo electromagnético, el medidor de flujo Doppler ultrasónico es capaz de registrar cambios pulsátiles rápidos en el flujo, así como un flujo constante.

Flujo laminar de sangre en vasos. Cuando la sangre fluye a un ritmo constante a través de un vaso sanguíneo largo y liso, fluye hacia *simplifica,* con cada capa de sangre permaneciendo a la misma distancia de la pared del vaso. Además, la parte más central de la sangre permanece en el centro del vaso. Este tipo de flujo se llama*flujo laminar* o *agilizar el flujo,* en contraste con *flujo turbulento,* que es la sangre que fluye en todas las direcciones en el vaso y se mezcla continuamente en el vaso, como se explica más adelante.

Perfil de velocidad parabólica durante el flujo laminar. Cuando se produce un flujo laminar, la velocidad del flujo en el centro del vaso es mucho mayor que hacia los bordes exteriores. Este fenómeno se demuestra en **Figura 14-6.**. En**Figura 14-6.*A***, un recipiente contiene dos fluidos, el de la izquierda coloreado por un tinte y el

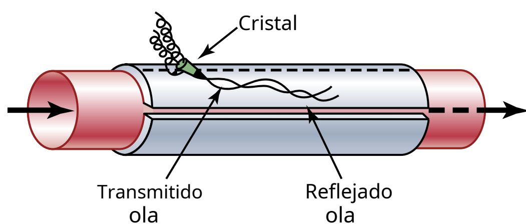


Figura 14-5. Caudalímetro Doppler ultrasónico.

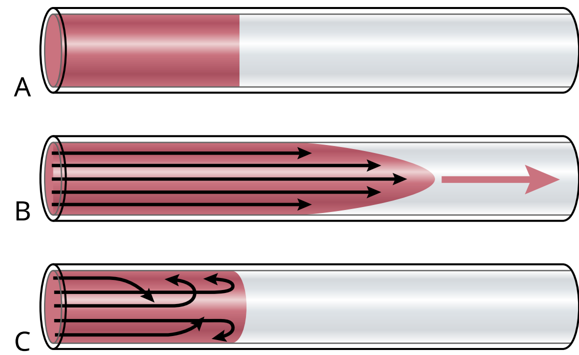


Figura 14-6. A, Dos líquidos (uno teñido de rojo y el otro transparente) antes de que comience el flujo. **B**, Los mismos fluidos 1 segundo después de que comience el flujo. **C**, Flujo turbulento, con elementos del fluido moviéndose en un patrón desordenado.

a la derecha un líquido claro, pero no hay flujo en el vaso. Cuando se hace que los fluidos fluyan, se desarrolla una interfaz parabólica entre ellos, como se muestra 1 segundo más tarde en**Figura 14-6.*B***. La porción de fluido adyacente a la pared del recipiente apenas se ha movido, la porción ligeramente alejada de la pared se ha movido una pequeña distancia y la porción en el centro del recipiente se ha movido una gran distancia. Este efecto se llama*perfil parabólico para la velocidad del flujo sanguíneo.*

La causa del perfil parabólico es la siguiente. Las moléculas de fluido que tocan la pared se mueven lentamente debido a la adherencia a la pared del vaso. La siguiente capa de moléculas se desliza sobre estas, la tercera capa sobre la segunda, la cuarta capa sobre la tercera, y así sucesivamente. Por lo tanto, el fluido en el medio del vaso puede moverse rápidamente porque existen muchas capas de moléculas deslizantes entre el medio del vaso y la pared del vaso. Así, cada capa hacia el centro fluye progresivamente más rápidamente que las capas externas.

Flujo turbulento de sangre en algunas condiciones. Cuando la velocidad del flujo sanguíneo se vuelve demasiado grande, cuando pasa por una obstrucción en un vaso, cuando hace un giro brusco o cuando pasa sobre una superficie rugosa, el flujo puede volverse *turbulento,* o desordenado, en lugar de simplificado (**Figura 14-6.*C***). Flujo turbulento significa que la sangre fluye transversalmente en el vaso y a lo largo del vaso, generalmente formando verticilos en la sangre, llamados *corrientes de Foucault.* Estas corrientes de Foucault son similares a los remolinos que se pueden ver en un río que fluye rápidamente en un punto de obstrucción. Cuando hay corrientes parásitas, la sangre fluye con una resistencia mucho mayor que cuando el flujo es aerodinámico porque los remolinos aumentan enormemente la fricción general del flujo en el vaso.

La tendencia al flujo turbulento aumenta en proporción directa a la velocidad del flujo sanguíneo, el diámetro del vaso sanguíneo y la densidad de la sangre y es inversamente proporcional a la viscosidad de la sangre, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$Re = \frac{\nu \cdot D \cdot \rho}{\eta}$$

dónde *Re* es *Número de Reynolds*, la medida de la tendencia a que se produzcan turbulencias, *v* es la velocidad media del flujo sanguíneo (en cm / seg), *D* es el diámetro del vaso (en centímetros), ρ es la densidad (en gramos / ml) y *η* es la viscosidad (en equilibrio). La viscosidad de la sangre es normalmente de aproximadamente 1/30 poise, y la densidad es solo ligeramente mayor que 1. Cuando el número de Reynolds se eleva por encima de 200 a 400, se producirá un flujo turbulento en algunas ramas de los vasos, pero desaparecerá a lo largo de las porciones lisas de los vasos sanguíneos. los vasos. Sin embargo, cuando el número de Reynolds se eleva por encima de aproximadamente 2000, normalmente se producirán turbulencias, incluso en un barco recto y liso.

El número de Reynolds para el flujo en el sistema vascular normalmente aumenta de 200 a 400, incluso en arterias grandes. Como resultado, casi siempre hay alguna turbulencia de flujo en las ramas de estos vasos. En las porciones proximales de la aorta y la arteria pulmonar, el número de Reynolds puede aumentar a varios miles durante la fase rápida de eyección por los ventrículos, lo que provoca una turbulencia considerable en la aorta proximal y la arteria pulmonar, donde muchas condiciones son apropiadas para la turbulencia, como como los siguientes: (1) alta velocidad del flujo sanguíneo; (2) naturaleza pulsátil del flujo; (3) cambio repentino en el diámetro del vaso; y (4) gran diámetro del recipiente. Sin embargo, en embarcaciones pequeñas, el número de Reynolds casi nunca es lo suficientemente alto como para causar turbulencias.

PRESIÓN ARTERIAL

Unidades estándar de presión. La presión arterial casi siempre se mide en milímetros de mercurio (mm Hg) porque el manómetro de mercurio se ha utilizado como referencia estándar para medir la presión desde su invención en 1846 por Poiseuille. En realidad, la presión arterial significa el *fuerza ejercida por la sangre contra cualquier área unitaria de la pared del vaso*. Si la presión en un recipiente es de 100 mm Hg, esto significa que la fuerza ejercida es suficiente para empujar una columna de mercurio contra la gravedad hasta un nivel de 50 milímetros de altura.

Ocasionalmente, la presión se mide en *centímetros de agua* (cm H_2O). Una presión de 10 cm H_2O significa una presión suficiente para levantar una columna de agua contra la gravedad. a una altura de 10 centímetros. *Un milímetro de presión de mercurio equivale a 1,36 centímetros de presión de agua* porque la gravedad específica del mercurio es 13,6 veces la del agua, y 1 centímetro es 10 veces más grande que 1 milímetro.

Métodos de alta fidelidad para medir la presión arterial. El mercurio en un manómetro tiene tanta inercia que no puede subir y bajar rápidamente. Por esta razón, el manómetro de mercurio, aunque es excelente para registrar presiones estables, no puede responder a los cambios de presión que ocurren más rápidamente que un ciclo cada 2 a 3 segundos. Siempre que se desee registrar presiones que cambian rápidamente, es necesario algún otro tipo de registrador de presión.**Figura 14-7.** Demuestra los principios básicos de tres presiones electrónicas. *transductores* comúnmente utilizado para convertir la presión arterial y / o cambios rápidos de presión en señales eléctricas y luego Grabación de la señal eléctrica en un registrador eléctrico de alta velocidad. Cada uno de estos transductores utiliza una membrana metálica muy delgada y muy estirada que forma una pared de la cámara de fluido. La cámara de fluido, a su vez, se conecta a través de una aguja o catéter que se inserta en el vaso sanguíneo en el que se va a medir la presión. Cuando la presión es alta, la membrana se abulta levemente y, cuando está baja, vuelve a su posición de reposo.

En **Figura 14-7.*A***, se coloca una simple placa de metal centésimas de centímetro por encima de la membrana. Cuando la membrana sobresale, la membrana se acerca a la placa, lo que aumenta la *capacitancia eléctrica* entre estos dos, y este cambio en la capacitancia se puede registrar usando un sistema electrónico apropiado.

En **Figura 14-7.*B***, una pequeña babosa de hierro descansa sobre la brana, y esta babosa se puede desplazar hacia arriba en un espacio central dentro de una bobina de cable eléctrico. El movimiento del hierro en la bobina aumenta la *inductancia* de la bobina, y esto también se puede registrar electrónicamente.

Finalmente, en **Figura 14-7.*C***, una resistencia muy delgada y estirada cable de ance está conectado a la membrana. Cuando este cable se estira mucho, su resistencia aumenta; cuando se estira menos, su resistencia disminuye. Estos cambios pueden También se registrará mediante un sistema electrónico.

Las señales eléctricas del transductor se envían a un amplificador y luego a un dispositivo de grabación apropiado. Con algunos de estos tipos de sistemas de registro de alta fidelidad, se han registrado con precisión ciclos de presión de hasta 500 ciclos / seg. Son de uso común registradores capaces de registrar cambios de presión que ocurren tan rápidamente como 20 a 100 ciclos / seg de la manera que se muestra en la grabadora en **Figura 14-7.*C***.

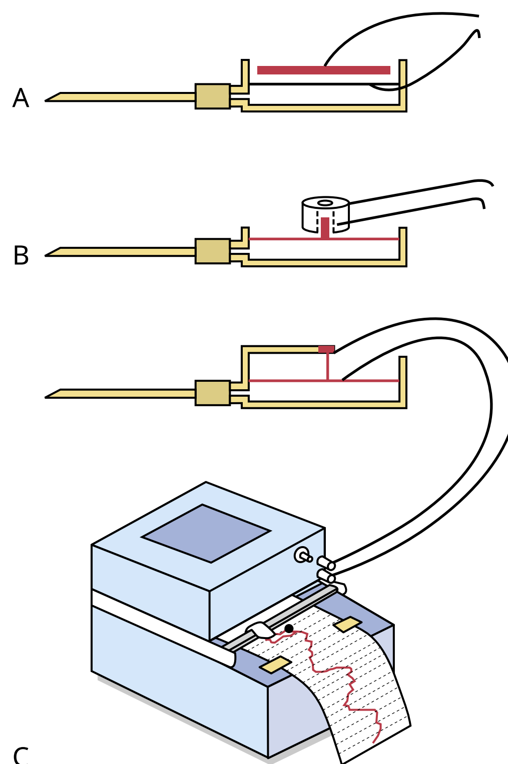


Figura 14-7. C.A, Principios de tres tipos de transductores electrónicos para registrar presiones sanguíneas que cambian rápidamente (ver texto).

RESISTENCIA AL FLUJO DE SANGRE

Unidades de Resistencia. La resistencia es el impedimento para el flujo sanguíneo en un vaso, pero no se puede medir por ningún medio directo. En cambio, la resistencia debe calcularse a partir de las mediciones del flujo sanguíneo y la diferencia de presión entre dos puntos del vaso. Si la diferencia de presión entre dos puntos es de 1 mm Hg y el flujo es de 1 ml / seg, se dice que la resistencia es *1 unidad de resistencia periférica,* generalmente abreviado *PRU.*

Expresión de resistencia en unidades CGS. Ocasionalmente, una unidad física básica llamada unidad CGS (centímetros, gramos, segundos) se usa para expresar la resistencia. Esta unidad es dina seg / cm5. La resistencia en estas unidades se puede calcular por la siguiente fórmula:

$$R \text{ en } \frac{\text{dyne sec}}{\text{cm}^5} = \frac{1333 \times \text{mm Hg}}{\text{ml/seg}}$$

Resistencia vascular periférica total y resistencia vascular pulmonar total. La tasa de flujo sanguíneo a través de todo el sistema circulatorio es igual a la tasa de bombeo de sangre por el corazón, es decir, es igual al gasto cardíaco. En un ser humano adulto, esto promedia aproximadamente 100 ml / seg. La diferencia de presión entre las arterias sistémicas y las venas sistémicas es de aproximadamente 100 mm Hg. Por tanto, la resistencia de toda la circulación sistémica, denominada *resistencia periférica total,* es aproximadamente 100/100, o 1 PRU.

En condiciones en las que todos los vasos sanguíneos del cuerpo se contraen fuertemente, la resistencia periférica total ocasionalmente se eleva hasta 4 PRU. Por el contrario, cuando los vasos se dilatan mucho, la resistencia puede caer hasta 0,2 PRU.

En el sistema pulmonar, la presión arterial pulmonar media promedia 16 mmHg y la presión media de la aurícula izquierda promedia 2 mmHg, lo que da una diferencia de presión neta de 14 mm. Por lo tanto, cuando el gasto cardíaco es normal en alrededor de 100 ml / seg, el *resistencia vascular pulmonar total* se calcula en aproximadamente 0,14 PRU (aproximadamente una séptima parte de la de la circulación sistémica).

La conductancia de la sangre en un vaso es la recíproca de la resistencia. La conductancia es una medida del flujo sanguíneo a través de un vaso para una diferencia de presión determinada. Esta medida se expresa generalmente en términos de ml / seg por mm Hg de presión, pero también puede expresarse en términos de L / seg por mm Hg o en cualquier otra unidad de flujo sanguíneo y presión.

Es evidente que la conductancia es el recíproco exacto de la resistencia de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Conductancia} = \frac{1}{\text{Resistencia}}$$

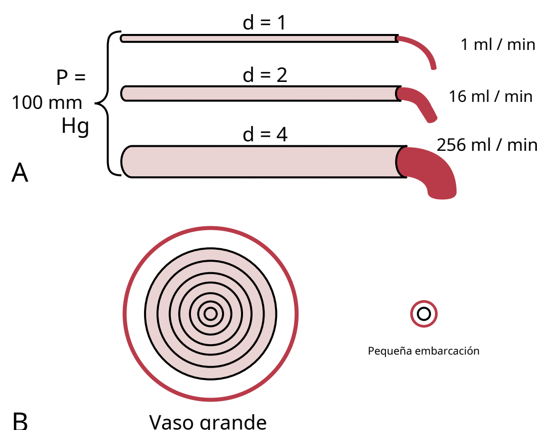


Figura 14-8. **A**, Demostración del efecto del diámetro de los vasos sobre el flujo sanguíneo. **B**, Anillos concéntricos de sangre que fluyen a diferentes velocidades; cuanto más lejos de la pared del recipiente, más rápido es el flujo. d, diámetro; P, diferencia de presión entre los dos extremos de los recipientes.

Pequeños cambios en el diámetro del vaso cambian notablemente su conductancia. Los cambios leves en el diámetro de un vaso provocan cambios tremendos en la capacidad del vaso para conducir sangre cuando se agiliza el flujo sanguíneo. Este fenómeno se ilustra en **Figura 14-8.*A***, que muestra tres recipientes con diámetros relativos de 1, 2 y 4 pero con la misma diferencia de presión de 100 mmHg entre los dos extremos de los recipientes. Aunque los diámetros de estos vasos se multiplican por cuatro, los flujos respectivos son de 1, 16 y 256 ml / min, lo que supone un aumento de flujo de 256 veces. Por tanto, la conductancia del recipiente aumenta en proporción a la *cuarta potencia del diámetro,* de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Conductancia} \propto \text{Diámetro}^4$$

Ley de Poiseuille. La causa de este gran aumento de la conductancia cuando aumenta el diámetro se puede explicar haciendo referencia a **Figura 14-8.*B***, que muestra secciones transversales de un recipiente grande y pequeño. Los anillos concéntricos dentro de los vasos indican que la velocidad de flujo en cada anillo es diferente de la de los anillos adyacentes debido a *laminado* flow, que se discutió anteriormente en este capítulo. Es decir, la sangre del anillo que toca la pared del vaso apenas fluye debido a su adherencia al endotelio vascular. El siguiente anillo de sangre hacia el centro del vaso se desliza más allá del primer anillo y, por lo tanto, fluye más rápidamente. Asimismo, los anillos tercero, cuarto, quinto y sexto fluyen a velocidades progresivamente crecientes. Por lo tanto, la sangre que está cerca de la pared del vaso fluye lentamente, mientras que la del centro del vaso fluye mucho más rápidamente.

En el vaso pequeño, esencialmente toda la sangre está cerca de la pared, por lo que el flujo de sangre central que fluye extremadamente rápido simplemente no existe. Al integrar las velocidades de todos los anillos concéntricos de sangre que fluye y multiplicarlas por las áreas de los anillos, se puede derivar la siguiente fórmula, conocida como *Ley de Poiseuille*:

$$F = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l}$$

donde F es la velocidad del flujo sanguíneo, ΔP es la diferencia de presión entre los extremos del vaso, r es el radio del vaso, l es la longitud del vaso y η es la viscosidad de la sangre.

Nótese particularmente en esta ecuación que la tasa de flujo sanguíneo es directamente proporcional a la *cuarta potencia del radio* del vaso, lo que demuestra una vez más que el diámetro de un vaso sanguíneo (que es igual al doble del radio) juega el papel más importante de todos los factores en la determinación de la velocidad del flujo sanguíneo a través de un vaso.

Importancia de la ley de la cuarta potencia del diámetro del vaso en la determinación de la resistencia arteriolar. En la circulación sistémica, aproximadamente dos tercios de la resistencia sistémica total al flujo sanguíneo es resistencia en las arteriolas pequeñas. Los diámetros internos de las arteriolas varían desde tan solo 4 micrómetros hasta tanto como 25 micrómetros. Sin embargo, sus fuertes paredes vasculares permiten que los diámetros internos cambien enormemente, a menudo hasta cuatro veces. De la cuarta ley de potencia discutida anteriormente, que relaciona el flujo sanguíneo con el diámetro del vaso, se puede ver que un aumento de cuatro veces en el diámetro del vaso puede incrementar el flujo hasta 256 veces. Así, esta cuarta ley de potencia hace posible que las arteriolas, respondiendo con sólo pequeños cambios de diámetro a las señales nerviosas o señales químicas tisulares locales, interrumpan casi por completo el flujo sanguíneo al tejido o, en el otro extremo, provoquen un gran aumento en el flujo.

Resistencia al flujo sanguíneo en circuitos vasculares en serie y en paralelo. La sangre bombeada por el corazón fluye desde la parte de alta presión de la circulación sistémica (es decir, la aorta) hacia el lado de baja presión (es decir, la vena cava) a través de muchos kilómetros de vasos sanguíneos dispuestos en serie y en paralelo. Las arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas están agrupadas en serie. Cuando los vasos sanguíneos están dispuestos en serie, el flujo a través de cada vaso sanguíneo es el mismo y la resistencia total a flujo sanguíneo (R_{total}) es igual a la suma de las resistencias de cada recipiente:

$$R_{total} = R_1 + R_2 + R_3 + R_4 \ldots$$

La resistencia vascular periférica total es, por tanto, igual a la suma de las resistencias de las arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas. En el ejemplo que se muestra en **Figura 14-9.*A***, la resistencia vascular total es igual a la suma de R_1 y R_2.

Los vasos sanguíneos se ramifican extensamente para formar círculos paralelos. conductos que suministran sangre a los muchos órganos y tejidos del cuerpo. Esta disposición paralela permite que cada tejido regule su propio flujo sanguíneo, en gran medida, independientemente del flujo a otros tejidos.

Para vasos sanguíneos dispuestos en paralelo (**Figura 14-9.*B***), la resistencia total al flujo sanguíneo se expresa de la siguiente manera:

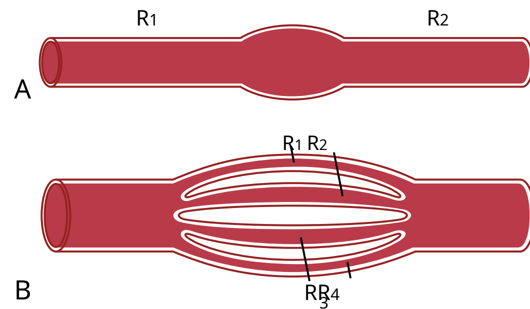


Figura 14-9. Resistencia vascular (R). **A**, En series. **B**, En paralelo.

$$\frac{1}{R_{total}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} + \frac{1}{R_4} \ldots$$

Es obvio que para un gradiente de presión dado, lejos A través de este sistema paralelo fluirá una mayor cantidad de sangre que a través de cualquiera de los vasos sanguíneos individuales. Por lo tanto, la resistencia total es mucho menor que la resistencia de cualquier vaso sanguíneo. Fluye a través de cada uno de los vasos paralelos en**Figura 14-9.*B*** está determinada por el gradiente de presión y su propia resistencia, no por la resistencia de los otros vasos sanguíneos paralelos. Sin embargo, el aumento de la resistencia de cualquiera de los vasos sanguíneos aumenta la resistencia vascular total.

Puede parecer paradójico que la adición de más vasos sanguíneos a un circuito reduzca la resistencia vascular total. Sin embargo, muchos vasos sanguíneos paralelos facilitan que la sangre fluya a través del circuito porque cada vaso paralelo proporciona otra vía, o*conductancia,* para el flujo sanguíneo. La conductancia total (C_{total}) para el flujo sanguíneo es la suma de la conductancia de cada vía paralela:

$$C_{total} = C_1 + C_2 + C_3 + C_4 \ldots$$

Por ejemplo, las circulaciones cerebral, renal, muscular, gastrointestinal, cutánea y coronaria están dispuestas en paralelo, y cada tejido contribuye a la conductancia general de la circulación sistémica. El flujo sanguíneo a través de cada tejido es una fracción del flujo sanguíneo total (gasto cardíaco) y está determinado por la resistencia (el recíproco de la conductancia) para el flujo sanguíneo en el tejido, así como el gradiente de presión. Por lo tanto, la amputación de una extremidad o la extirpación quirúrgica de un riñón también elimina un circuito paralelo y reduce la conductancia vascular total y el flujo sanguíneo total (es decir, el gasto cardíaco) mientras aumenta la resistencia vascular periférica total.

Efecto del hematocrito sanguíneo y la viscosidad sanguínea sobre la resistencia vascular y el flujo sanguíneo

Tenga en cuenta que otro factor importante en la ecuación de Poiseuille es la viscosidad de la sangre. Cuanto mayor sea la viscosidad, menor será el flujo en un recipiente si todos los demás factores son constantes. Es más,*la viscosidad de la sangre normal es aproximadamente tres veces mayor que la viscosidad del agua.*

¿Qué hace que la sangre sea tan viscosa? Es principalmente el gran número de glóbulos rojos suspendidos en la sangre, cada uno

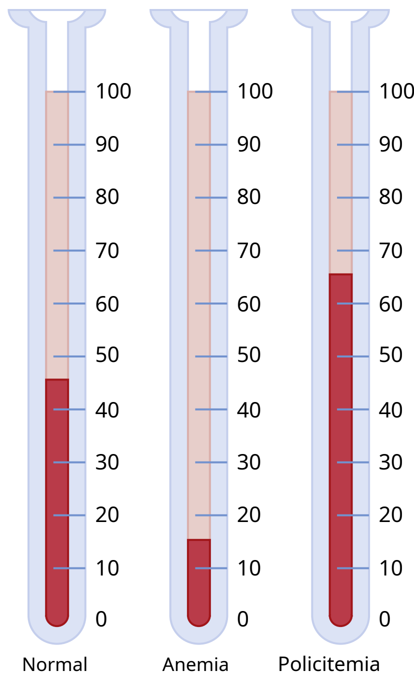


Figura 14-10. Valores de hematocrito en una persona sana (normal) y en pacientes con anemia y policitemia. Los números se refieren al porcentaje de sangre compuesto por glóbulos rojos.

de los cuales ejerce un arrastre por fricción contra las células adyacentes y contra la pared del vaso sanguíneo.

Hematocrito: la proporción de sangre que es glóbulos rojos. Si una persona tiene un hematocrito de 40, esto significa que el 40% del volumen sanguíneo son células y el resto es plasma. El hematocrito de los hombres adultos promedia alrededor de 42, mientras que el de las mujeres 38. Estos valores pueden variar mucho, dependiendo de si la persona tiene anemia, el grado de actividad corporal y la altitud a la que resida. Estos cambios en el hematocrito se analizan en relación con los glóbulos rojos y su función de transporte de oxígeno enCapítulo 33.

El hematocrito se determina centrifugando sangre en un tubo calibrado, como se muestra en **Figura 14-10**. La calibración permite la lectura directa del porcentaje de células.

El aumento del hematocrito aumenta notablemente la viscosidad de la sangre. La viscosidad de la sangre aumenta notablemente a medida que aumenta el hematocrito, como se muestra en **Figura 14-11**. La viscosidad de la sangre entera a un hematocrito normal es de aproximadamente 3 a 4, lo que significa que se requiere de tres a cuatro veces más presión para forzar la sangre completa que para forzar el agua a través del mismo vaso sanguíneo. Cuando el hematocrito aumenta a 60 o 70, lo que ocurre a menudo en personas con*policitemia,*
la viscosidad de la sangre puede llegar a ser diez veces mayor que la del agua y su flujo a través de los vasos sanguíneos se retrasa mucho.

Otros factores que afectan la viscosidad de la sangre son la concentración de proteínas plasmáticas y los tipos de proteínas en el plasma, pero estos efectos son mucho menores que el efecto

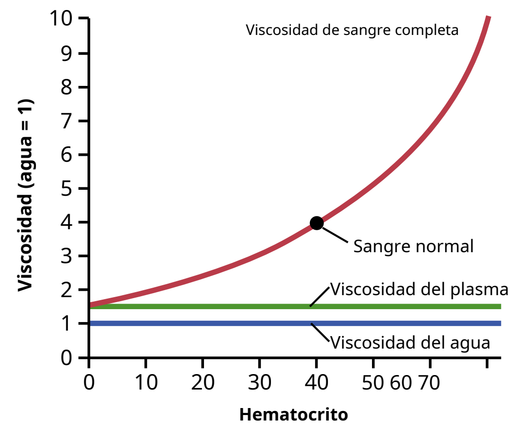


Figura 14-11. Efecto del hematocrito sobre la viscosidad de la sangre (viscomodidad = 1).

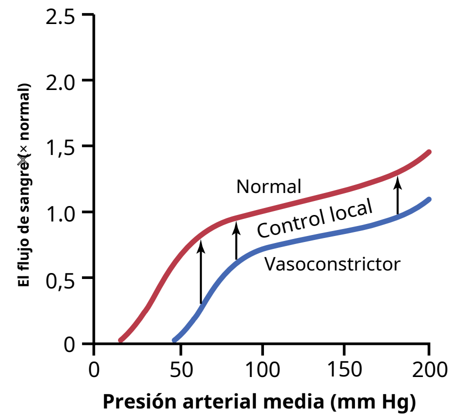


Figura 14-12. Efecto de los cambios en la presión arterial durante un período de varios minutos sobre el flujo sanguíneo en un tejido como el músculo esquelético. Tenga en cuenta que entre presiones de 70 y 175 mm Hg, el flujo sanguíneo se autorregula. los*línea azul* muestra el efecto de la estimulación del nervio simpático o la vasoconstricción por hormonas como la noradrenalina, la angiotensina II, la vasopresina o la endotelina sobre esta relación. El flujo sanguíneo tisular reducido rara vez se mantiene durante más de unas pocas horas debido a la activación de mecanismos autorreguladores locales que eventualmente devuelven el flujo sanguíneo a la normalidad.

del hematocrito que no son consideraciones significativas en la mayoría de los estudios hemodinámicos. La viscosidad del plasma sanguíneo es aproximadamente 1,5 veces mayor que la del agua.

EFECTOS DE LA PRESIÓN SOBRE LA RESISTENCIA VASCULAR Y EL FLUJO SANGUÍNEO DE LOS TEJIDOS

La autorregulación atenúa el efecto de la presión arterial sobre el flujo sanguíneo tisular. De la discusión hasta ahora, uno podría esperar que un aumento en la presión arterial provoque un aumento proporcional en el flujo sanguíneo a través de los tejidos del cuerpo. Sin embargo, el efecto de la presión arterial sobre el flujo sanguíneo en muchos tejidos suele ser mucho menor de lo que cabría esperar, como se muestra en**Figura 14-12**. Esto se debe a que un aumento en la presión arterial no solo aumenta la fuerza que empuja la sangre a través de los vasos, sino que también inicia aumentos compensatorios en la resistencia vascular en unos pocos segundos a través de la activación de los mecanismos de control local, discutido enCapítulo 17. Por el contrario, con reducciones en la presión arterial, vascular

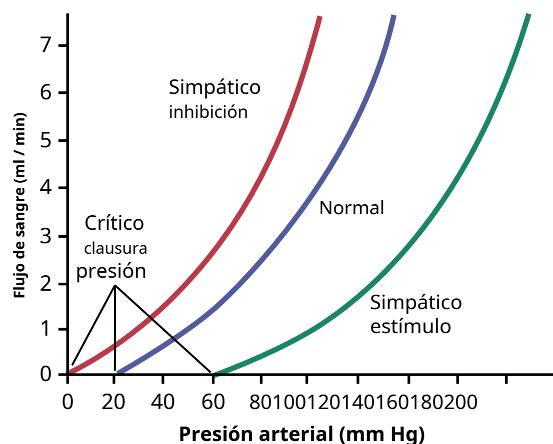


Figura 14-13. Efecto de la presión arterial sobre el flujo sanguíneo a través de un *pasivo* Vaso sanguíneo en diferentes grados de tono vascular causado por una estimulación simpática aumentada o disminuida del vaso.

la resistencia se reduce rápidamente en la mayoría de los tejidos y el flujo sanguíneo se mantiene a un ritmo relativamente constante. La capacidad de cada tejido para ajustar su resistencia vascular y mantener el flujo sanguíneo normal durante cambios en la presión arterial entre aproximadamente 70 y 175 mm Hg se denomina *autorregulación del flujo sanguíneo.*

Nota en **Figura 14-12** que los cambios en el flujo sanguíneo pueden ser causados por una fuerte estimulación simpática, que *constriñe* los vasos sanguíneos. Asimismo, los vasoconstrictores hormonales, como *norepinefrina, angiotensina II, vasopresina,* o *endotelina,* también puede reducir el flujo sanguíneo, al menos transitoriamente.

Los cambios en el flujo sanguíneo rara vez duran más de unas pocas horas en la mayoría de los tejidos, incluso cuando se mantienen los aumentos de la presión arterial o los niveles elevados de vasoconstrictores. La razón de la relativa constancia del flujo sanguíneo es que los mecanismos autorreguladores locales de cada tejido eventualmente anulan la mayoría de los efectos de los vasoconstrictores para proporcionar un flujo sanguíneo que sea apropiado para las necesidades del tejido.

Relación presión-flujo en lechos vasculares pasivos.

En vasos sanguíneos aislados o en tejidos que no presentan autorregulación, los cambios en la presión arterial pueden tener efectos importantes sobre el flujo sanguíneo. El efecto de la presión sobre el flujo sanguíneo puede ser mayor que el predicho por la ecuación de Poiseuille, como lo muestran las líneas curvas hacia arriba en **Figura 14-13**. La razón de esto es que el aumento de la presión arterial no solo aumenta la fuerza que empuja la sangre a través de los vasos, sino que también distiende los vasos elásticos, en realidad *decreciente* resistencia vascular. Por el contrario, la disminución de la presión arterial en los vasos sanguíneos pasivos aumenta la resistencia a medida que los vasos elásticos se colapsan gradualmente debido a la reducción de la presión de distensión. Cuando la presión cae por debajo de un nivel crítico, llamado *presión de cierre crítica,* el flujo cesa porque los vasos sanguíneos están completamente colapsados.

La estimulación simpática y otros vasoconstrictores pueden alterar la relación pasiva presión-flujo mostrada en **Figura 14-13**. Por lo tanto, *inhibición de* actividad simpática *dilata mucho* los vasos y puede aumentar el flujo sanguíneo doble o más. Por el contrario, una estimulación simpática muy fuerte *puede constreñir* los vasos sanguíneos tanto que el flujo sanguíneo ocasionalmente disminuye hasta cero durante unos segundos, a pesar de la presión arterial alta.

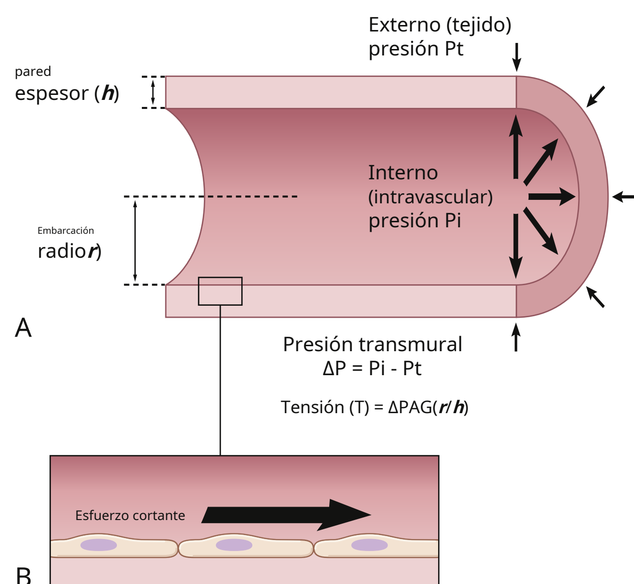


Figura 14-14. Ilustración de los efectos de la tensión de la pared de los vasos y el esfuerzo cortante en los vasos sanguíneos. La tensión de la pared se desarrolla en respuesta a los gradientes de presión transmural y provoca el estiramiento de las células del músculo liso vascular y endotelial en todas las direcciones. El esfuerzo cortante es la fuerza de fricción o arrastre sobre las células endoteliales causada por el flujo de sangre. El esfuerzo cortante da como resultado la deformación unidireccional de las células endoteliales.

En realidad, hay pocas condiciones fisiológicas en las que los tejidos muestren la relación pasiva presión-flujo que se muestra en **Figura 14-13**. Incluso en tejidos que no autorregulan eficazmente el flujo sanguíneo durante cambios agudos en la presión arterial, el flujo sanguíneo se regula de acuerdo con las necesidades del tejido cuando los cambios de presión se mantienen, como se analiza en Capítulo 17.

Tensión de la pared vascular. La tensión en la pared de los vasos sanguíneos se desarrolla en respuesta a los gradientes de presión transmural y hace que el músculo liso vascular y las células endoteliales se estiren en todas direcciones (**Figura 14-14*A***). De acuerdo con la *ley de Laplace*, la tensión de la pared (T) para un tubo de pared delgada es proporcional al gradiente de presión transmural (ΔP) multiplicado por el radio (*r*) del vaso sanguíneo dividido por su espesor de pared (h):

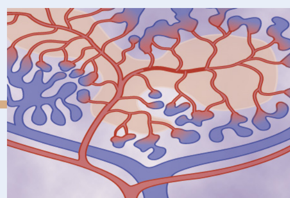
$$T = \Delta PAG \times (Rh)$$

Por lo tanto, los vasos sanguíneos más grandes expuestos a altas presiones, como la aorta, deben tener paredes más fuertes para soportar niveles más altos de tensión y generalmente están reforzados con bandas fibrosas de colágeno. Por el contrario, los capilares tienen un radio mucho más pequeño y, por lo tanto, están expuestos a una tensión de pared mucho menor, lo que les permite soportar presiones de hasta 65 a 70 mm Hg en algunos órganos como los riñones. Como se discutió en Capítulo 17, los cambios crónicos en la presión arterial conducen a la remodelación de los vasos sanguíneos para adaptarse a los cambios asociados en la tensión de la pared.

Esfuerzo de cizallamiento vascular. A medida que fluye la sangre, crea una fuerza de fricción, o arrastre, sobre las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos (ver **Figura 14-14*B***). Esta fuerza, llamada*Esfuerzo cortante*, es proporcional a la velocidad del flujo y la viscosidad de la sangre, inversamente relacionada con el radio al cubo, y generalmente se expresa en fuerza / unidad de área (p. ej., dinas / cm^2). En la práctica clínica, no existe un método único de uso común para medir el esfuerzo cortante. Sin embargo, a pesar de su magnitud relativamente baja en comparación con las fuerzas contráctiles o el estiramiento de la pared por la presión sanguínea, el esfuerzo cortante es importante en el desarrollo y adaptación del sistema vascular. para adaptarse a los requisitos de flujo sanguíneo de los tejidos. Las células endoteliales contienen múltiples proteínas que juntas sirven como sensores mecánicos y regulan las vías de señalización que dan forma a la vasculatura durante el desarrollo embrionario y continúan alterando la morfología de los vasos sanguíneos para optimizar el suministro de sangre a los tejidos en la vida adulta, como se analiza más adelante enCapítulo 17.

Bibliografía

Consulte la bibliografía para Capítulo 15.



CAPÍTULO 15

Distensibilidad vascular y funciones del Sistemas arteriales y venosos

DISTENSIBILIDAD VASCULAR

Una característica valiosa del sistema vascular es que todos los vasos sanguíneos están *distensible.* La naturaleza distensible de las arterias les permite acomodar la salida pulsátil del corazón y promediar las pulsaciones de presión. Esta capacidad proporciona un flujo de sangre suave y continuo a través de los vasos sanguíneos muy pequeños de los tejidos.

El más distensible de todos los vasos son las venas. Incluso los aumentos leves de la presión venosa hacen que las venas almacenen de 0,5 a 1,0 litros de sangre extra. Por lo tanto, *las venas proporcionan un reservorio* para almacenar grandes cantidades de sangre adicional que se puede utilizar siempre que se requiera sangre en otra parte de la circulación.

Unidades de Distensibilidad Vascular. La distensibilidad vascular se expresa normalmente como el aumento fraccional de volumen por cada milímetro de aumento de presión de mercurio, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Distensibilidad vascular} = \frac{\text{Aumento de volumen}}{\text{Aumento de la presión} \times \text{Volumen original}}$$

Es decir, si 1 mm Hg hace que un vaso que originalmente contenía 10 ml de sangre aumente su volumen en 1 ml, la distensibilidad sería de 0,1 por mm Hg o 10% por mm Hg.

Las venas son mucho más sensibles que las arterias. Las paredes de las arterias son más gruesas y mucho más fuertes que las de las venas. En consecuencia, las venas, en promedio, son unas ocho veces más distensibles que las arterias. Es decir, un aumento dado de la presión provoca aproximadamente ocho veces más aumento de sangre en una vena que en una arteria de tamaño comparable.

En la circulación pulmonar, las distensibilidades de las venas pulmonares son similares a las de la circulación sistémica. Sin embargo, las arterias pulmonares normalmente operan bajo presiones de aproximadamente una sexta parte de las del sistema arterial sistémico, y sus distensibilidades son correspondientemente mayores, aproximadamente seis veces la distensibilidad de las arterias sistémicas.

CUMPLIMIENTO VASCULAR (O CAPACITANCIA VASCULAR)

En los estudios hemodinámicos, suele ser mucho más importante conocer la *cantidad total de sangre* que se pueden almacenar en una porción determinada de la circulación por cada aumento de presión mmHg que para conocer las distensibilidades de los vasos individuales. Este valor se llama *cumplimiento* o *capacidad* del lecho vascular respectivo; es decir:

$$\text{Cumplimiento vascular} = \frac{\text{Aumento de volumen}}{\text{Aumento de la presión}}$$

El cumplimiento y la distensibilidad son bastante diferentes. Un vaso muy distensible que tiene un volumen pequeño puede tener mucho menos distensibilidad que un vaso mucho menos distensible que tiene un gran volumen porque *el cumplimiento es igual a la distensibilidad multiplicada por el volumen.*

La distensibilidad de una vena sistémica es aproximadamente 24 veces mayor que la de su arteria correspondiente porque es aproximadamente 8 veces más distensible y tiene un volumen aproximadamente 3 veces mayor (8 × 3 = 24).

CURVAS DE VOLUMEN-PRESIÓN DE LAS CIRCULACIONES ARTERIAL Y VENOSO

Un método conveniente para expresar la relación entre la presión y el volumen en un recipiente o en cualquier parte de la circulación es utilizar un *curva de volumen-presión.* Las curvas sólidas rojas y azules en **Figura 15-1** representan, respectivamente, las curvas de volumen-presión del sistema arterial sistémico normal y del sistema venoso, mostrando que cuando el sistema arterial de una persona adulta promedio (incluidas todas las arterias grandes, arterias pequeñas y arteriolas) se llena con aproximadamente 700 ml de sangre, La presión arterial media es de 100 mmHg pero, cuando se llena con solo 400 ml de sangre, la presión cae a cero.

En todo el sistema venoso sistémico, el volumen normalmente varía de 2000 a 3500 ml, y se requiere un cambio de varios cientos de ml en este volumen para cambiar la presión venosa en sólo 3 a 5 mm Hg. Este requisito explica principalmente por qué se puede transfundir hasta medio litro de sangre a una persona sana en solo unos minutos sin alterar en gran medida la función de la circulación.

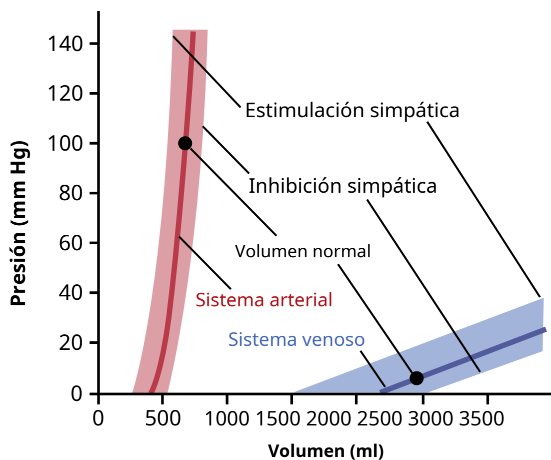


Figura 15-1. Curvas de volumen-presión de los sistemas arterial y venoso sistémico, que muestran los efectos de la estimulación o inhibición de los nervios simpáticos sobre el sistema circulatorio.

Efecto de la estimulación simpática o inhibición simpática sobre las relaciones volumen-presión de los sistemas arterial y venoso. También se muestra en **Figura 15-1** son los efectos sobre las curvas de volumen-presión cuando los nervios simpáticos vasculares están excitados o inhibidos. Es evidente que un aumento en el tono del músculo liso vascular causado por la estimulación simpática aumenta la presión en cada volumen de las arterias o venas, mientras que la inhibición simpática disminuye la presión en cada volumen. El control de los vasos por los simpáticos de esta manera es un medio valioso para disminuir las dimensiones de un segmento de la circulación, transfiriendo así sangre a otros segmentos. Por ejemplo, un aumento en el tono vascular a lo largo de la circulación sistémica puede hacer que grandes volúmenes de sangre se desplacen hacia el corazón, que es uno de los principales métodos que utiliza el cuerpo para aumentar rápidamente el bombeo cardíaco.

El control simpático de la capacitancia vascular también es muy importante durante la hemorragia. La mejora del tono simpático, especialmente en las venas, reduce el tamaño de los vasos lo suficiente como para que la circulación continúe funcionando casi con normalidad, incluso cuando se ha perdido hasta el 25% del volumen total de sangre.

Cumplimiento retardado (estrés-relajación) de los vasos. El término *cumplimiento retrasado* significa que un vaso expuesto a un volumen aumentado al principio muestra un gran aumento de presión, pero el estiramiento retardado progresivo del músculo liso en la pared del vaso permite que la presión vuelva a la normalidad durante un período de minutos a horas. Este efecto se muestra en**Figura 15-2**. En esta figura, la presión se registra en un pequeño segmento de una vena que se ocluye en ambos extremos. De repente, se inyecta un volumen extra de sangre hasta que la presión aumenta de 5 a 12 mm Hg. Aunque no se extrae nada de sangre después de la inyección, la presión comienza a disminuir inmediatamente y se acerca a unos 9 mmHg después de varios minutos. Por tanto, el volumen de sangre inyectado provoca *elástico* distensión de la vena, pero luego las fibras musculares lisas de la

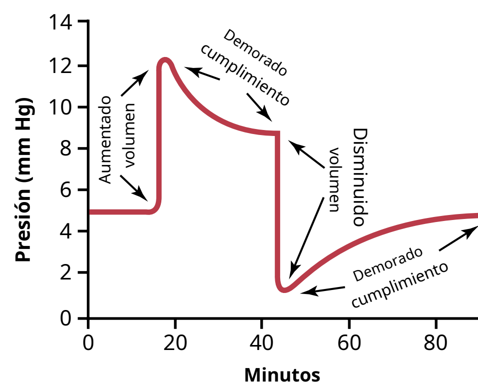


Figura 15-2. Efecto sobre la presión intravascular de inyectar un volumen de sangre en un segmento venoso y luego eliminar el exceso de sangre, demostrando el principio de *retraso en el cumplimiento.*

vena comienza a arrastrarse a longitudes más largas, y sus tensiones disminuyen correspondientemente. Este efecto es una característica de todo el músculo liso y se llama *relajación del estrés,* como se explica en Capítulo 8.

El cumplimiento retrasado es un mecanismo valioso mediante el cual la circulación puede acomodar sangre adicional cuando sea necesario, como después de una gran transfusión. El cumplimiento retrasado en la dirección inversa es una forma en que la circulación se ajusta automáticamente durante un período de minutos u horas a la disminución del volumen sanguíneo después de una hemorragia grave.

PULSACIONES DE PRESIÓN ARTERIAL

Con cada latido del corazón, una nueva oleada de sangre llena las arterias. Si no fuera por la distensibilidad del sistema arterial, toda esta sangre nueva tendría que fluir a través de los vasos sanguíneos periféricos casi instantáneamente, solo durante la sístole cardíaca, y no se produciría ningún flujo durante la diástole. Sin embargo, la distensibilidad del árbol arterial normalmente reduce las pulsaciones de presión a casi ninguna pulsación cuando la sangre llega a los capilares; por lo tanto, el flujo sanguíneo tisular es principalmente continuo con muy poca pulsación.

los *pulsaciones de presión* en la raíz de la aorta se ilustran en **Figura 15-3.**. En un adulto joven sano, la presión en la parte superior de cada pulso, llamada *presión sistólica,* es de aproximadamente 120 mm Hg. En el punto más bajo de cada pulso, llamado *presión diastólica,* es de unos 80 mm Hg. La diferencia entre estas dos presiones, alrededor de 40 mm Hg, se llama *la presión del pulso.*

Dos factores principales afectan la presión del pulso: (1) la *salida de volumen sistólico* del corazón; y (2) el *cumplimiento (distensibilidad total)* del árbol arterial. Un tercer factor menos importante es el carácter de la expulsión del corazón durante la sístole.

En general, cuanto mayor es la producción de volumen sistólico, mayor es la cantidad de sangre que debe acomodarse en el árbol arterial con cada latido y, por lo tanto, mayor es la subida y bajada de la presión durante la sístole y la diástole, provocando así una mayor presión de pulso. Por el contrario, cuanto menor es la distensibilidad del sistema arterial, mayor

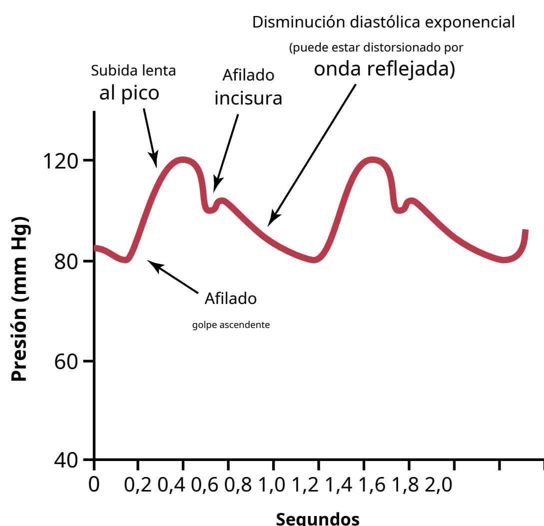


Figura 15-3. Contorno de pulso de presión en la aorta ascendente.

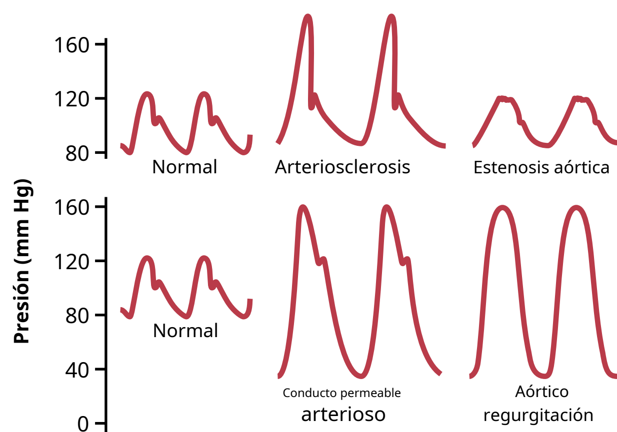


Figura 15-4. Contornos de pulso de presión aórtica en arteriosclerosis, estenosis aórtica, conducto arterioso persistente e insuficiencia aórtica.

el aumento de la presión para un determinado volumen sistólico de sangre bombeada a las arterias. Por ejemplo, como lo demuestran las curvas superiores intermedias en**Figura 15-4.**, la presión del pulso en la vejez a veces se eleva al doble de lo normal porque las arterias se han endurecido con *arteriosclerosis* y por lo tanto son relativamente no conformes.

En efecto, la presión del pulso está determinada aproximadamente por el *relación entre la producción de volumen sistólico y la distensibilidad del árbol arterial.* Cualquier condición de la circulación que afecte a cualquiera de estos dos factores también afecta la presión del pulso:

La presión del pulso ≈ Volumen sistólico / distensibilidad arterial

CONTORNO DE PULSO DE PRESIÓN ANORMAL

Algunas condiciones fisiopatológicas de la circulación causan *contornos anormales de la onda de pulso de presión* además de alterar la presión del pulso. Especialmente distintivas entre estas afecciones son la estenosis aórtica, el conducto arterioso persistente y la regurgitación aórtica, cada una de las cuales se muestra en**Figura 15-4.**. En personas con

estenosis de la válvula aórtica, el diámetro del

La apertura de la válvula aórtica se reduce significativamente y la

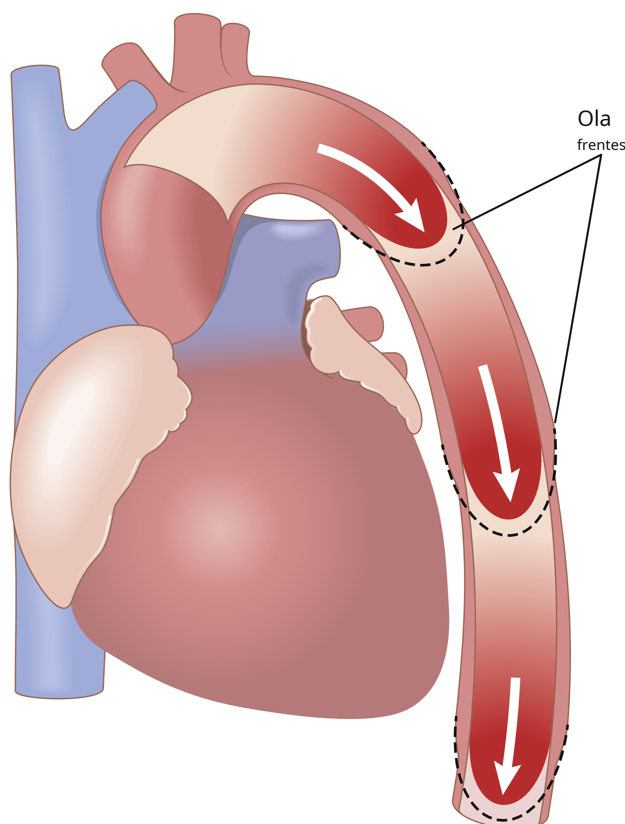


Figura 15-5. Etapas progresivas en la transmisión del pulso de presión a lo largo de la aorta.

El pulso de presión disminuye significativamente debido a la disminución del flujo sanguíneo hacia afuera a través de la válvula estenótica.

En personas con *conducto arterioso persistente,* El 50% o más de la sangre bombeada a la aorta por el ventrículo izquierdo fluye inmediatamente hacia atrás a través del conducto abierto hacia la arteria pulmonar y los vasos sanguíneos pulmonares, lo que permite que la presión diastólica descienda mucho antes del siguiente latido y aumente la presión del pulso. .

En personas con *regurgitación aórtica,* la válvula aórtica está ausente o no se cierra por completo. Por lo tanto, después de cada latido, la sangre que acaba de ser bombeada hacia la aorta fluye inmediatamente hacia atrás hacia el ventrículo izquierdo. Como resultado, la presión aórtica puede caer hasta cero entre latidos. Además, no hay incisura en el contorno del pulso aórtico porque no hay válvula aórtica para cerrar.

TRANSMISIÓN DE PULSOS DE PRESIÓN A LAS ARTERIAS PERIFÉRICAS

Cuando el corazón expulsa sangre a la aorta durante la sístole, solo la porción proximal de la aorta se distiende inicialmente porque la inercia de la sangre evita el movimiento repentino de la sangre hasta la periferia. Sin embargo, el aumento de la presión en la aorta proximal supera rápidamente esta inercia y el frente de onda de distensión se extiende cada vez más a lo largo de la aorta, como se muestra en

Figura 15-5.. Este fenómeno se llama*transmisión del pulso de presión* en las arterias.

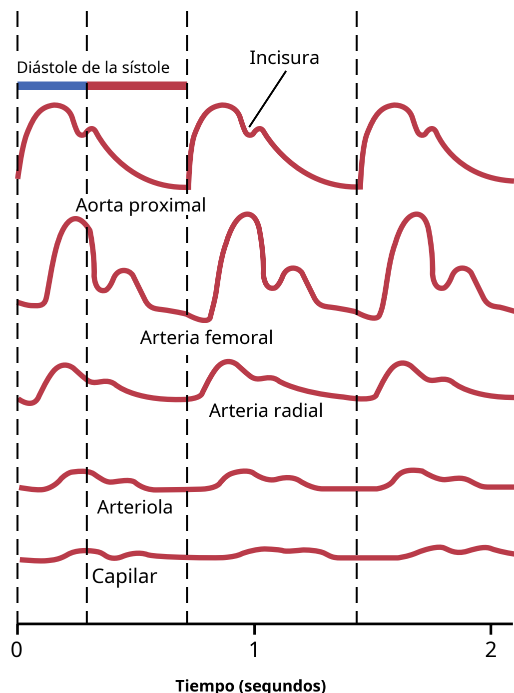


Figura 15-6. Cambios en el contorno de la presión del pulso a medida que la onda del pulso viaja hacia los vasos más pequeños.

La velocidad de transmisión del pulso de presión es de 3 a 5 m / s en la aorta normal, de 7 a 10 m / s en las ramas arteriales grandes y de 15 a 35 m / s en las arterias pequeñas. En general, cuanto mayor es la distensibilidad de cada segmento vascular, más lenta es la velocidad, lo que explica la transmisión lenta en la aorta y la transmisión mucho más rápida en las arterias distales pequeñas mucho menos dóciles. En la aorta, la velocidad de transmisión del pulso de presión es 15 o más veces la velocidad del flujo sanguíneo porque el pulso de presión es simplemente una onda en movimiento de*presión* que implica poco movimiento total hacia adelante del volumen sanguíneo.

Los pulsos de presión se amortiguan en las arterias, arteriolas y capilares más pequeños. Figura 15-6. muestra cambios típicos en los contornos del pulso de presión a medida que el pulso viaja hacia los vasos periféricos. Nótese especialmente en las tres curvas inferiores que la intensidad de la pulsación se vuelve progresivamente menor en las arterias más pequeñas, arteriolas y, especialmente, capilares. De hecho, solo cuando las pulsaciones aórticas son extremadamente grandes o las arteriolas están muy dilatadas, se pueden observar pulsaciones en los capilares.

Esta progresiva disminución de las pulsaciones en la periferia se denomina *amortiguación de los pulsos de presión.* La causa de esta amortiguación es doble: (1) resistencia al movimiento de la sangre en los vasos; y (2) cumplimiento de los buques. La resistencia amortigua las pulsaciones porque una pequeña cantidad de sangre debe fluir hacia adelante en el frente de la onda de pulso para distender el siguiente segmento del vaso; cuanto mayor sea la resistencia, más difícil será que esto ocurra. La compliancia amortigua las pulsaciones porque cuanto más dócil es un vaso, mayor es la cantidad de sangre requerida en el frente de la onda del pulso para provocar un aumento de la presión.

Por lo tanto, *el grado de amortiguación es casi directamente proporcional al producto de la resistencia por el cumplimiento*.

MÉTODOS CLÍNICOS PARA MEDIR PRESIONES SISTÓLICAS Y DIASTÓLICAS

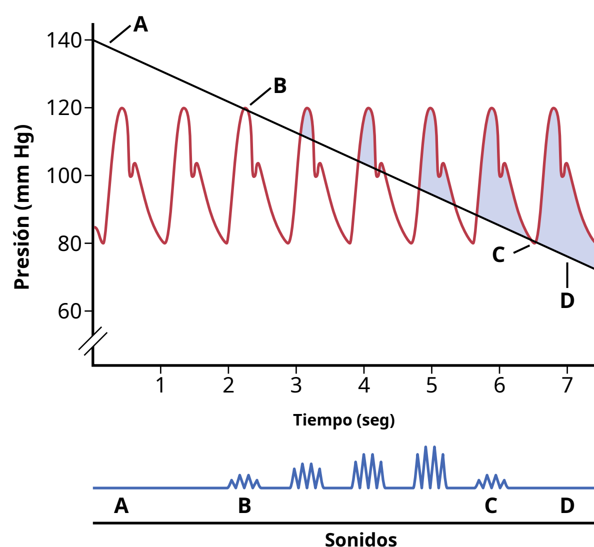
No es práctico utilizar registradores de presión que requieren la inserción de una aguja en una arteria para realizar mediciones de presión arterial de rutina en pacientes humanos, aunque este tipo de registradores se utilizan en ocasiones cuando se necesitan estudios especiales. En cambio, el médico determina las presiones sistólica y diastólica a través de medios indirectos, generalmente por la*método auscultatorio*.

Método auscultatorio. Figura 15-7. muestra el método auscultatorio para determinar las presiones arteriales sistólica y diastólica. Se coloca un estetoscopio sobre la arteria antecubital y se infla un manguito de presión arterial alrededor de la parte superior del brazo. Mientras el manguito continúe comprimiendo el brazo con muy poca presión para cerrar la arteria braquial, no se escuchan sonidos de la arteria antecubital con el estetoscopio. Sin embargo, cuando la presión del manguito es lo suficientemente grande como para cerrar la arteria durante parte del ciclo de presión arterial, se escucha un sonido con cada pulsación. Estos sonidos se llaman*Suena Korotkoff,* el nombre de Nikolai Korotkoff, un médico ruso, que los describió en 1905.

Se cree que los sonidos de Korotkoff son causados principalmente por el chorro de sangre a través del vaso parcialmente ocluido y por las vibraciones de la pared del vaso. El chorro causa turbulencias en el vaso más allá del manguito, y esta turbulencia establece las vibraciones que se escuchan a través del estetoscopio.

Al determinar la presión sanguínea por el método auscultatorio, la presión en el manguito se eleva primero muy por encima de la presión sistólica arterial. Siempre que esta presión del manguito sea más alta que la presión sistólica, la arteria braquial permanece colapsada de modo que no hay chorros de sangre en la arteria inferior durante ninguna parte del ciclo de presión. Por lo tanto, no se escuchan sonidos de Korotkoff en la arteria inferior. Luego, la presión del brazalete se reduce gradualmente. Tan pronto como la presión en el manguito descienda por debajo de la presión sistólica (punto B, Figura 15-7.), la sangre comienza a fluir a través de la arteria debajo del manguito durante el pico de presión sistólica, y uno comienza a escuchar *tapping* sonidos de la arteria antecubital en sincronía con los latidos del corazón. Tan pronto como estos sonidos comienzan a escucharse, el nivel de presión indicado por el manómetro conectado al brazalete es aproximadamente igual a la presión sistólica.

A medida que la presión en el brazalete se reduce aún más, los sonidos de Korotkoff cambian en calidad, teniendo menos calidad de tapping y más una calidad rítmica y más áspera. Luego, finalmente, cuando la presión en el brazalete cae cerca de la presión diastólica, los sonidos cambian repentinamente a una calidad amortiguada (punto C,Figura 15-7.). Se nota la presión del manómetro cuando los sonidos de Korotkoff cambian a la calidad amortiguada, y esta presión es aproximadamente igual a la presión diastólica, aunque se sobreestima ligeramente



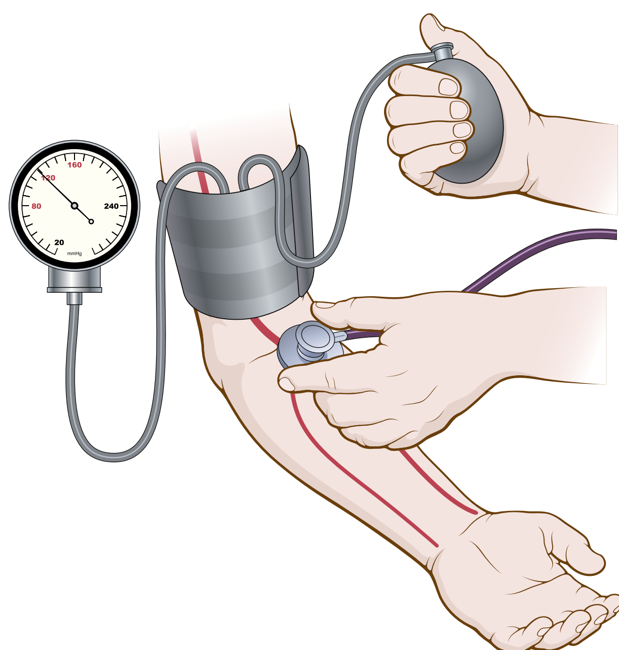


Figura 15-7. Método auscultatorio para medir las presiones arteriales sistólica y diastólica.

la presión diastólica determinada por catéter intraarterial directo. A medida que la presión del manguito desciende unos mm Hg más, la arteria ya no se cierra durante la diástole, lo que significa que el factor básico que causa los sonidos (el chorro de sangre a través de una arteria comprimida) ya no está presente. Por tanto, los sonidos desaparecen por completo. Muchos médicos creen que la presión a la que los sonidos de Korotkoff desaparecen por completo debe usarse como presión diastólica, excepto en situaciones en las que la desaparición de los sonidos no se puede determinar de manera confiable porque los sonidos son audibles, incluso después de desinflar completamente el manguito. Por ejemplo, en pacientes con fístulas arteriovenosas para hemodiálisis o con insuficiencia aórtica, se pueden escuchar los sonidos de Korotkoff después de desinflar completamente el manguito.

El método auscultatorio para determinar las presiones sistólica y diastólica no es del todo exacto, pero generalmente da valores dentro del 10% de los determinados por la medición directa del catéter desde el interior de las arterias.

Método oscilométrico automatizado. Las presiones arteriales sistólica y diastólica a menudo se miden utilizando dispositivos oscilométricos automáticos. Estos dispositivos utilizan un manguito de esfigmomanómetro, como el método auscultatorio, pero con un sensor de presión electrónico para detectar las oscilaciones de presión del manguito que ocurren cuando la sangre fluye a través de una arteria, a menudo la arteria braquial. Los dispositivos de presión arterial oscilométrica utilizan algoritmos electrónicos específicos para inflar y desinflar el manguito automáticamente e interpretar las oscilaciones de presión del manguito. Cuando se infla el manguito y su presión excede la presión sistólica, no hay flujo sanguíneo en la arteria ni oscilación de la presión del manguito. A medida que el manguito se desinfla lentamente, la sangre comienza a brotar a través de la arteria y la presión del manguito oscila en sincronía con la expansión y contracción cíclicas de la arteria. A medida que disminuye la presión del manguito, las oscilaciones aumentan en amplitud hasta un máximo, que corresponde a la presión arterial media. Luego, la amplitud de oscilación disminuye a medida que la presión del manguito cae por debajo de la presión diastólica del paciente y la sangre fluye suavemente a través de la arteria. Utilizando algoritmos específicos del dispositivo, las oscilaciones de la presión del manguito se convierten automáticamente en señales digitales de presión sistólica y diastólica, así como en la frecuencia cardíaca, y se muestran.

Los monitores de presión arterial oscilométricos requieren menos habilidad que la técnica auscultatoria y pueden ser utilizados por el paciente en casa, evitando el llamado efecto de bata blanca que eleva la presión arterial en algunos pacientes cuando está presente un profesional de la salud. Sin embargo, estos dispositivos deben calibrarse para garantizar su precisión y pueden producir mediciones poco fiables en pacientes cuando el tamaño del manguito es inapropiado o en algunas condiciones circulatorias anormales, como la arteriosclerosis grave, que aumenta la rigidez de la pared arterial.

Presiones arteriales normales medidas por los métodos auscultatorio y oscilatorio. Figura 15-8.

muestra las presiones arteriales sistólica y diastólica normales aproximadas a diferentes edades. El aumento progresivo de la presión con la edad es el resultado de los efectos del envejecimiento en los mecanismos de control de la presión arterial. Veremos en Capítulo 19 que los riñones son los principales responsables de esta regulación a largo plazo de la presión arterial; es bien sabido que los riñones presentan cambios definitivos con la edad, especialmente después de los 50 años.

Un ligero aumento adicional en *sistólico* la presión suele ocurrir después de los 60 años. Este aumento es el resultado de la disminución de la distensibilidad o el endurecimiento de las arterias, que a menudo es el resultado de*aterosclerosis.* El efecto final es una presión sistólica más alta con un aumento considerable de la presión del pulso, como se explicó anteriormente.

Presión arterial media. La presión arterial media es el promedio de las presiones arteriales medidas milisegundos por milisegundos durante un período de tiempo. No es igual al promedio de las presiones sistólica y diastólica porque en

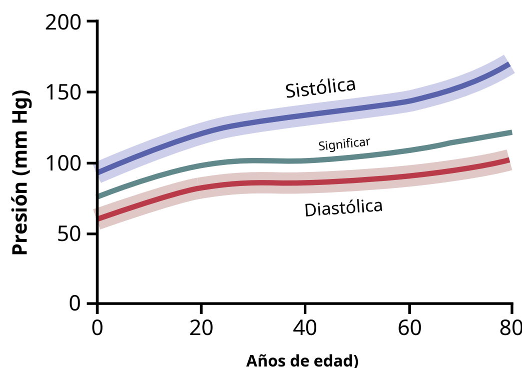


Figura 15-8. Cambios en las presiones arteriales sistólica, diastólica y media con la edad. los*zonas sombreadas* muestran los rangos normales aproximados.

frecuencia cardíaca normal, una fracción mayor del ciclo cardíaco se gasta en diástole que en sístole. Así, la presión arterial permanece más cerca de la presión diastólica que de la presión sistólica durante la mayor parte del ciclo cardíaco. Por tanto, la presión arterial media se determina aproximadamente en un 60% por la presión diastólica y en un 40% por la presión sistólica. Nota en**Figura 15-8.** que la presión media*línea verde continua*) en todas las edades está más cerca de la presión diastólica que de la presión sistólica. Sin embargo, a frecuencias cardíacas muy altas, la diástole comprende una fracción más pequeña del ciclo cardíaco y la presión arterial media se aproxima más estrechamente como el promedio de las presiones sistólica y diastólica.

VENAS Y SUS FUNCIONES

Las venas proporcionan conductos para el flujo de sangre al corazón, pero también realizan otras funciones especiales que son necesarias para el funcionamiento de la circulación. De especial importancia es que son capaces de contraerse y agrandarse y, por lo tanto, almacenar pequeñas o grandes cantidades de sangre y hacer que esta sangre esté disponible cuando lo requiera el resto de la circulación. Las venas periféricas también pueden impulsar la sangre hacia adelante por medio de un llamado
bomba venosa, e incluso ayudan a regular el gasto cardíaco, una función sumamente importante que se describe en detalle en Capítulo 20.

PRESIONES VENOSAS: PRESIÓN AURICULAR DERECHA (PRESIÓN VENOSA CENTRAL) Y PRESIONES VENOSAS PERIFÉRICAS

La sangre de todas las venas sistémicas fluye hacia la aurícula derecha del corazón. Por lo tanto, la presión en la aurícula derecha se llama*presión venosa central.*

La presión de la aurícula derecha está regulada por un equilibrio entre (1) la capacidad del corazón para bombear sangre desde la aurícula derecha y el ventrículo hacia los pulmones y (2) la tendencia a que la sangre fluya desde las venas periféricas hacia la aurícula derecha. Si el corazón derecho bombea con fuerza, la presión de la aurícula derecha disminuye. Por el contrario, la debilidad del corazón eleva la presión de la aurícula derecha. Además, cualquier efecto que provoca un rápido flujo de sangre hacia la aurícula derecha desde las venas periféricas eleva la presión de la aurícula derecha. Algunos factores que pueden aumentar este retorno venoso y, por lo tanto, aumentar la presión de la aurícula derecha son los siguientes: (1) aumento del volumen sanguíneo; (2) aumento del tono de los vasos grandes en todo el cuerpo con el consiguiente aumento de las presiones venosas periféricas; y (3) dilatación de las arteriolas, que disminuye la resistencia periférica y permite un rápido flujo de sangre de las arterias a las venas.

Los mismos factores que regulan la presión de la aurícula derecha también contribuyen a la regulación del gasto cardíaco porque la cantidad de sangre bombeada por el corazón depende tanto de la capacidad del corazón para bombear como de la tendencia a que la sangre fluya hacia el corazón desde los vasos periféricos. Por lo tanto, discutimos la regulación de la presión auricular derecha con mucha más profundidad enCapítulo 20 en relación con la regulación del gasto cardíaco.

los *presión auricular derecha normal* es de aproximadamente 0 mm Hg, que es igual a la presión atmosférica alrededor del cuerpo. Puede aumentar de 20 a 30 mm Hg en condiciones muy anormales, como las siguientes: (1) insuficiencia cardíaca grave; o (2) después de una transfusión masiva de sangre, que aumenta en gran medida el volumen total de sangre y hace que cantidades excesivas de sangre intenten fluir hacia el corazón desde los vasos periféricos.

El límite inferior de la presión de la aurícula derecha suele estar entre –3 y –5 mmHg por debajo de la presión atmosférica, que también es la presión en la cavidad torácica que rodea al corazón. La presión de la aurícula derecha se acerca a estos valores bajos cuando el corazón bombea con un vigor excepcional o cuando el flujo de sangre al corazón desde los vasos periféricos está muy deprimido, como después de una hemorragia grave.

Resistencia venosa y presión venosa periférica

Las venas grandes tienen tan poca resistencia al flujo sanguíneo. *cuando están distendidos* que la resistencia entonces es casi nula. Sin embargo, como se muestra en**Figura 15-9.**, la mayoría de las venas grandes que ingresan al tórax están comprimidas en muchos puntos por los tejidos circundantes, por lo que el flujo sanguíneo se ve impedido en estos puntos. Por ejemplo, las venas de los brazos están comprimidas por sus angulaciones agudas sobre la primera costilla. Además, la presión en las venas del cuello a menudo cae tan bajo que la presión atmosférica en la parte exterior del cuello hace que estas venas colapsen. Por último, las venas que atraviesan el abdomen suelen estar comprimidas por diferentes órganos y por la presión intraabdominal, por lo que suelen colapsarse, al menos parcialmente, hasta un estado ovoide o en forma de hendidura. Por estas razones, el*las venas grandes suelen ofrecer cierta resistencia al flujo sanguíneo,* y, por tanto, la presión en las venas pequeñas más periféricas en una persona acostada suele ser de +4 a +6 mm Hg mayor que la presión de la aurícula derecha.

Efecto de la presión auricular derecha alta sobre la presión venosa periférica. Cuando la presión de la aurícula derecha aumenta por encima de su valor normal de 0 mm Hg, la sangre comienza a retroceder.

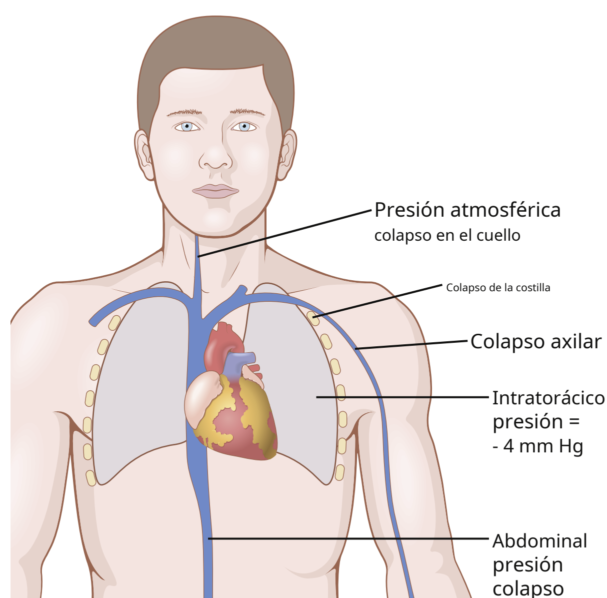


Figura 15-9. Puntos de compresión que tienden a colapsar las venas que ingresan al tórax.

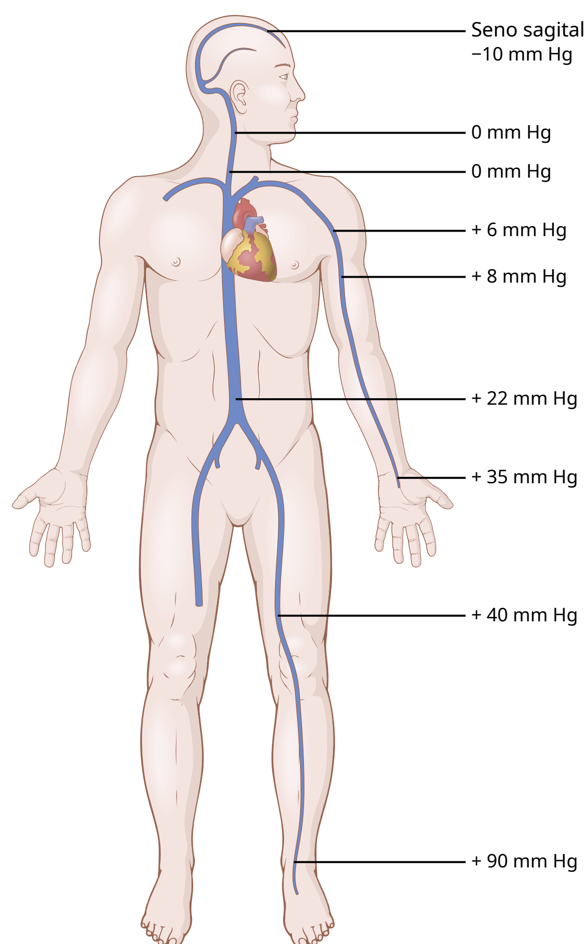


Figura 15-10. Efecto de la presión gravitacional sobre las presiones venosas en todo el cuerpo en la persona de pie.

en las grandes venas. Este respaldo de sangre agranda las venas, e incluso los puntos de colapso en las venas se abren cuando la presión de la aurícula derecha se eleva por encima de +4 a +6 mm Hg. Luego, a medida que aumenta más la presión de la aurícula derecha, el aumento adicional provoca un aumento correspondiente en la presión venosa periférica en las extremidades y en otras partes. Debido a que la función cardíaca debe verse afectada significativamente para causar un aumento en la presión de la aurícula derecha tan alto como +4 a +6 mm Hg, la presión venosa periférica no se eleva notablemente, incluso en las primeras etapas de la insuficiencia cardíaca, siempre que la persona esté en reposo.

Efecto de la presión intraabdominal sobre las presiones venosas de la pierna. La presión en la cavidad abdominal de una persona recostada normalmente promedia aproximadamente + 6 mm Hg, pero puede aumentar de +15 a +30 mm Hg como resultado del embarazo, tumores grandes, obesidad abdominal o exceso de líquido (llamado *ascitis*) en la cavidad abdominal. Cuando la presión intraabdominal aumenta, la presión en las venas de las piernas debe aumentar.*encima* la presión abdominal antes de que las venas abdominales se abran y permita que la sangre fluya desde las piernas hasta el corazón. Por lo tanto, si la presión intraabdominal es de +20 mm Hg, la presión más baja posible en las venas femorales también es de aproximadamente + 20 mm Hg.

Efecto de la presión gravitacional sobre la presión venosa

En cualquier cuerpo de agua que esté expuesto al aire, la presión en la superficie del agua es igual a la presión atmosférica, pero la presión aumenta 1 mm Hg por cada 13,6 milímetros de distancia debajo de la superficie. Esta presión resulta del peso del agua y, por lo tanto, se llama*presión gravitacional* o *presion hidrostatica.*

La presión gravitacional también ocurre en el sistema vascular debido al peso de la sangre en los vasos, como se muestra en **Figura 15-10**. Cuando una persona está de pie, la presión en la aurícula derecha permanece alrededor de 0 mm Hg porque el corazón bombea cualquier exceso de sangre que intente acumularse en este punto en las arterias. Sin embargo, en un adulto*que está absolutamente quieto,* la presión en las venas de los pies es de aproximadamente +90 mm Hg simplemente debido al peso gravitacional de la sangre en las venas entre el corazón y los pies. Las presiones venosas en otros niveles del cuerpo están proporcionalmente entre 0 y 90 mm Hg.

En las venas del brazo, la presión al nivel de la costilla superior suele ser de aproximadamente +6 mmHg debido a la compresión de la vena subclavia al pasar sobre esta costilla. La presión gravitacional a lo largo del brazo se determina mediante la distancia por debajo del nivel de esta nervadura. Por lo tanto, si la diferencia gravitacional entre el nivel de la costilla y la mano es de +29 mm Hg, esta presión gravitacional se suma a la presión de +6 mm Hg causada por la compresión de la vena al cruzar la costilla, lo que hace un total de + Presión de 35 mm Hg en las venas de la mano.

Las venas del cuello de una persona de pie colapsan casi por completo hasta el cráneo debido a

presión atmosférica en la parte exterior del cuello. Este colapso provoca que la presión en estas venas se mantenga en cero en toda su extensión. Cualquier tendencia a que la presión se eleve por encima de este nivel abre las venas y permite que la presión vuelva a cero debido al flujo de sangre. Por el contrario, cualquier tendencia a que la presión de la vena del cuello caiga por debajo de cero colapsa aún más las venas, lo que aumenta aún más su resistencia y vuelve a devolver la presión a cero.

Las venas dentro del cráneo, por otro lado, están en una cámara (la cavidad del cráneo) que no puede colapsar. Como consecuencia,*puede existir presión negativa en los senos durales de la cabeza;* en la posición de pie, la presión venosa en el seno sagital en la parte superior del cerebro es de aproximadamente -10 mmHg debido a la "succión" hidrostática entre la parte superior del cráneo y la base del cráneo. Por lo tanto, si se abre el seno sagital durante la cirugía, se puede aspirar aire inmediatamente hacia el sistema venoso; el aire puede incluso pasar hacia abajo y provocar una embolia gaseosa en el corazón y la muerte.

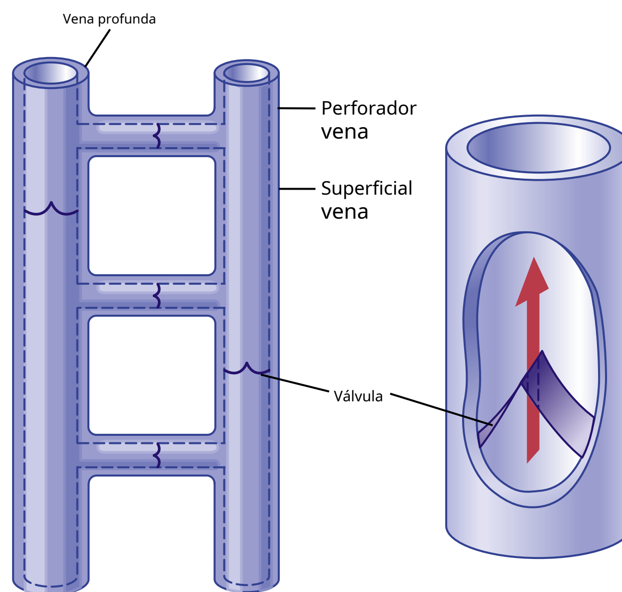


Figura 15-11. Válvulas venosas de la pierna.

Efecto del factor gravitacional sobre las presiones arteriales y otras. El factor gravitacional también afecta las presiones en las arterias y capilares periféricos. Por ejemplo, una persona de pie que tiene una presión arterial media de 100 mmHg al nivel del corazón tiene una presión arterial en los pies de aproximadamente 190 mmHg. Por lo tanto, cuando se establece que la presión arterial es de 100 mm Hg, esto generalmente significa que 100 mm Hg es la presión en el nivel gravitacional del corazón, pero no necesariamente en otra parte de los vasos arteriales.

Las válvulas venosas y la bomba venosa: sus efectos sobre la presión venosa

Si no fuera por las válvulas en las venas, el efecto de la presión gravitacional haría que la presión venosa en los pies fuera siempre de aproximadamente +90 mm Hg en un adulto de pie. Sin embargo, cada vez que las piernas se mueven, los músculos tensan y comprimen las venas en o adyacentes a los músculos, lo que exprime la sangre de las venas. Sin embargo, las válvulas en las venas, que se muestran en **Figura 15-11**, están dispuestos de modo que la dirección del flujo sanguíneo venoso solo pueda ser hacia el corazón. En consecuencia, cada vez que una persona mueve las piernas o incluso tensa los músculos de las piernas, se impulsa una cierta cantidad de sangre venosa hacia el corazón. Este sistema de bombeo se conoce como *bomba venosa* o *bomba muscular*, y es lo suficientemente eficiente como para que, en circunstancias normales, la presión venosa en los pies de un adulto que camina permanezca por debajo de +20 mmHg.

Si una persona permanece perfectamente quieta, la bomba venosa no funciona y las presiones venosas en la parte inferior de las piernas aumentan hasta el valor gravitacional completo de 90 mm Hg en aproximadamente 30 segundos. Las presiones en los capilares también aumentan enormemente, lo que hace que el líquido se filtre desde el sistema circulatorio hacia los espacios de los tejidos. Como resultado, las piernas se hinchan y el volumen de sangre disminuye; Se puede perder del 10% al 20% del volumen de sangre del sistema circulatorio dentro de los 15 a 30 minutos de estar absolutamente quieto, lo que puede provocar desmayos, como ocurre a veces cuando se obliga a un soldado a ponerse firme. Esta situación se puede evitar simplemente flexionando los músculos de las piernas periódicamente y doblando ligeramente las rodillas, permitiendo así que funcione la bomba venosa.

La incompetencia de la válvula venosa causa venas varicosas. Las válvulas del sistema venoso pueden volverse incompetentes o incluso destruirse cuando las venas se han sobrecargado por un exceso de presión venosa que dura semanas o meses, lo que puede ocurrir durante el embarazo o cuando una persona está de pie la mayor parte del tiempo. Estirar las venas aumenta sus áreas transversales, pero las valvas de las válvulas no aumentan de tamaño. Por lo tanto, las valvas de las válvulas ya no se cierran por completo. Con esta falta de cierre completo, la presión en las venas de las piernas aumenta enormemente debido a la falla de la bomba venosa, lo que aumenta aún más el tamaño de las venas y finalmente destruye la función de las válvulas por completo. Así, la persona desarrolla lo que se llama*venas varicosas*, que se caracterizan por protuberancias grandes y bulbosas de las venas debajo de la piel de toda la pierna, particularmente la parte inferior de la pierna.

Siempre que las personas con venas varicosas permanecen de pie durante más de unos minutos, las presiones venosas y capilares se vuelven muy altas y la fuga de líquido de los capilares provoca un edema constante en las piernas. El edema, a su vez, impide la difusión adecuada de materiales nutricionales desde los capilares a las células musculares y cutáneas, por lo que los músculos se vuelven dolorosos y débiles, e incluso la piel puede volverse gangrenosa y ulcerada. El mejor tratamiento para tal condición es la elevación continua de las piernas a un nivel por lo menos tan alto como el corazón. Los vendajes ajustados o las medias largas de compresión en las piernas también pueden ser de gran ayuda para prevenir el edema y sus secuelas.

Estimación clínica de la presión venosa Presión venosa a menudo se puede estimar simplemente observando el grado de distensión de las venas periféricas, especialmente de las venas del cuello. Por ejemplo, en la posición sentada, las venas del cuello nunca se distienden en una persona normal que descansa tranquilamente. Sin embargo, cuando la presión auricular derecha aumenta hasta + 10 mmHg, las venas inferiores del cuello comienzan a sobresalir y, a una presión auricular de +15 mm Hg, prácticamente todas las venas del cuello se distienden.

Medición directa de la presión venosa y aurícula derecha Presión La presión venosa se puede medir fácilmente insertando una aguja directamente en una vena y conectándola a un registrador de presión. El único medio por el cual *presión auricular derecha* Puede medirse con precisión insertando un catéter a través de las venas periféricas y dentro de la aurícula derecha. Presiones medidas a través de tales *catéteres venosos centrales* se utilizan a menudo en algunos tipos de pacientes cardíacos hospitalizados para proporcionar una evaluación constante de la capacidad de bombeo del corazón.

Nivel de referencia de presión para medir presiones venosas y otras presiones circulatorias Aunque hemos hablado de la presión de la aurícula derecha es de 0 mm Hg y la presión arterial de 100 mm Hg, no hemos establecido el nivel gravitacional en el sistema circulatorio al que se refiere esta presión. Hay un punto en el sistema circulatorio en el que los factores de presión gravitacional causados por cambios en la posición corporal de una persona sana generalmente no afectan la medición de la presión en más de 1 a 2 mmHg. Esto está en o cerca del nivel de la válvula tricúspide, como se muestra por los ejes cruzados en **Figura 15-12.**. Por lo tanto, todas las mediciones de presión circulatoria discutidas en este texto se refieren a este nivel, que se llama *nivel de referencia para la medición de la presión.*

La razón de la falta de efectos gravitacionales en la válvula tricúspide es que el corazón previene automáticamente cambios gravitacionales significativos en la presión en este punto de la siguiente manera. Si la presión en la válvula tricúspide aumenta ligeramente por encima de lo normal, el ventrículo derecho se llena más de lo normal, lo que hace que el corazón bombee sangre más rápidamente y, por lo tanto, disminuya la presión en la válvula tricúspide hacia el valor medio normal. Por el contrario, si la presión cae, el ventrículo derecho no se llena adecuadamente, su bombeo disminuye y la sangre se acumula en el sistema venoso hasta que la presión en el nivel tricúspide vuelve a subir al valor normal. En otras palabras, *el corazón actúa como un regulador de retroalimentación de la presión* en la válvula tricúspide.

Cuando una persona está acostada boca arriba, la válvula tricúspide se encuentra en casi exactamente el 60% del grosor del pecho en la parte delantera de la espalda. Este es el *nivel de referencia de presión cero* para una persona acostada.

FUNCIÓN DE RESERVORIO DE SANGRE DE LAS VENAS

Lo indicamos en Capítulo 14 que más del 60% de toda la sangre del sistema circulatorio suele estar en las venas. Por esta razón, y también porque las venas son tan compatibles, el sistema venoso sirve como un *reservorio de sangre* para la circulación.

Cuando se pierde sangre del cuerpo y la presión arterial comienza a descender, las señales nerviosas son provocadas por los senos carotídeos y otras áreas sensibles a la presión de la arteria.

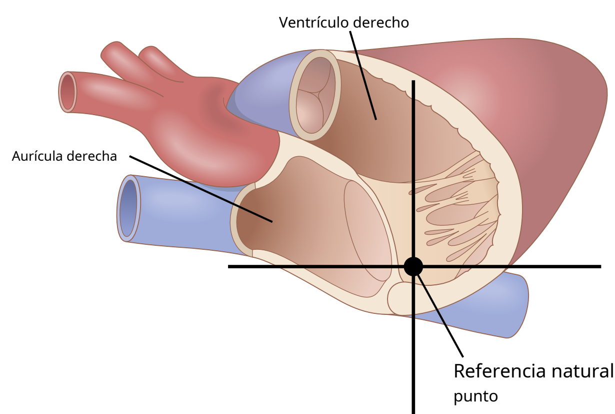


Figura 15-12. Punto de referencia para la medición de la presión circulatoria (ubicado cerca de la válvula tricúspide).

circulación, como se discute en Capítulo 18. Estas señales, a su vez, provocan señales nerviosas del cerebro y la médula espinal, principalmente a través de los nervios simpáticos hacia las venas, lo que hace que se contraigan. Este proceso toma gran parte de la holgura en el sistema circulatorio causada por la pérdida de sangre. Incluso después de que se haya perdido hasta el 20% del volumen sanguíneo total, el sistema circulatorio funciona a menudo casi con normalidad debido a esta función de reservorio variable de las venas.

DEPÓSITOS DE SANGRE ESPECÍFICOS

Ciertas porciones del sistema circulatorio son tan extensas y / o tan compatibles que se las llama *reservorios de sangre específicos*. Estos reservorios incluyen lo siguiente: (1) el *bazo*, que a veces puede disminuir de tamaño lo suficiente como para liberar hasta 100 ml de sangre a otras áreas de la circulación; (2) el *hígado*, cuyos senos pueden liberar varios cientos de mililitros de sangre en el resto de la circulación; (3) el *grandes venas abdominales,* que puede aportar hasta 300 ml; y (4) el *plexo venoso debajo de la piel*, que también puede aportar varios cientos de mililitros. los *corazón* y *pulmones,* aunque no forman parte del sistema de reservorios venosos sistémicos, también pueden considerarse reservorios de sangre. El corazón, por ejemplo, se encoge durante la estimulación simpática y de esta forma puede aportar entre 50 y 100 ml de sangre; los pulmones pueden aportar otros 100 a 200 ml cuando las presiones pulmonares disminuyen a valores bajos.

EL BAZO ES UN DEPÓSITO DE CÉLULAS DE SANGRE ROJAS

Figura 15-13 muestra que el bazo tiene dos áreas separadas para almacenar sangre, el *senos venosos* y el *pulpa.* Los senos paranasales pueden hincharse de la misma manera que cualquier otra parte del sistema venoso y almacenar sangre completa.

En la pulpa esplénica, los capilares son tan permeables que la sangre completa, incluidos los glóbulos rojos, rezuma a través de las paredes capilares hacia una malla trabecular, formando la *pulpa roja.* Los glóbulos rojos quedan atrapados por las trabéculas mientras el plasma fluye hacia los senos venosos y luego hacia la circulación general. Como consecuencia, el

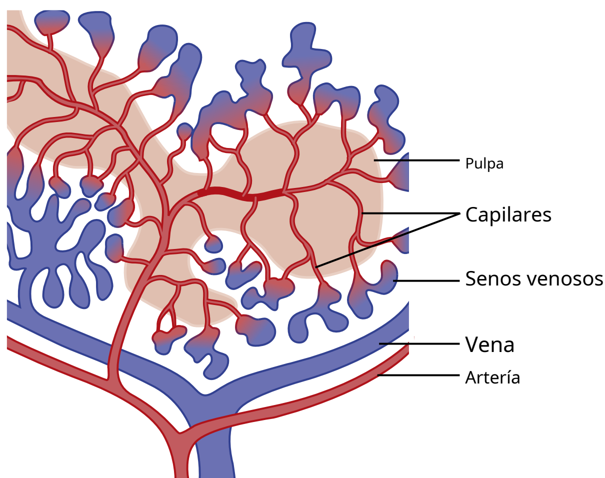


Figura 15-13. Estructuras funcionales del bazo.

La pulpa roja del bazo es una *depósito especial que contiene grandes cantidades de glóbulos rojos concentrados.* Estos glóbulos rojos concentrados pueden luego ser expulsados a la circulación general siempre que el sistema nervioso simpático se excite y haga que el bazo y sus vasos se contraigan. Pueden liberarse a la circulación hasta 50 ml de glóbulos rojos concentrados, lo que aumenta el hematocrito entre un 1% y un 2%.

En otras áreas de la pulpa esplénica hay islas de glóbulos blancos, que en conjunto se denominan *pulpa blanca.* Aquí, se fabrican células linfoides que son similares a las fabricadas en los ganglios linfáticos. Son parte del sistema inmunológico del cuerpo, descrito enCapítulo 35.

Función de limpieza de la sangre del bazo: eliminación de celdas viejas Las células sanguíneas que pasan a través de la pulpa esplénica antes de ingresar a los senos paranasales se someten a una compresión completa. Por lo tanto, es de esperar que los frágiles glóbulos rojos no resistan el trauma. Por esta razón, muchos de los glóbulos rojos se destruyen en el bazo. Después de la ruptura de las células, la hemoglobina liberada y el estroma celular son digeridos por las células reticuloendoteliales del bazo, y el cuerpo reutiliza principalmente los productos de la digestión como nutrientes, que a menudo se utilizan para producir nuevas células sanguíneas.

Células reticuloendoteliales del bazo. La pulpa del el bazo contiene muchas células reticuloendoteliales fagocíticas grandes y los senos venosos están revestidos con células similares. Estas células funcionan como parte de un sistema de limpieza de la sangre, actuando en conjunto con un sistema similar de células reticuloendoteliales en los senos venosos del hígado. Cuando la sangre es invadida por agentes infecciosos, las células reticuloendoteliales del bazo eliminan rápidamente sustancias como desechos, bacterias y parásitos. Además, en muchas infecciones crónicas, el bazo se agranda de la misma manera que los ganglios linfáticos y luego realiza su función de limpieza con más avidez.

Bibliografía

Badeer HS: Hemodinámica para estudiantes de medicina. Am J Physiol (Adv Physiol Educ) 25:44, 2001.

Bazigou E, Makinen T: Control de flujo en nuestros vasos: las válvulas vasculares aseguran que no haya vuelta atrás. Cell Mol Life Sci 70: 1055,

2013. Hall JE: Integración y regulación de la función cardiovascular. Am J Physiol (Adv Physiol Educ) 22: s174, 1999.

Hicks JW, Badeer HS: Gravedad y circulación: sistemas “abiertos” frente a “cerrados”. Am J Physiol 262: R725, 1992.

Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S: Células del músculo liso vascular y rigidez arterial: relevancia en el desarrollo, el envejecimiento y la enfermedad. Physiol Rev 97: 1555, 2017.

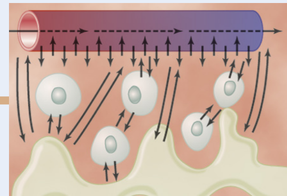
Min E, Schwartz MA: Translocación de factores de transcripción en la remodelación y la enfermedad vasculares mediadas por el estrés por cizallamiento de fluidos. Exp Cell Res 376: 92, 2019.

O'Rourke MF, Adji A: estudios no invasivos de la presión aórtica central. Curr Hypertens Rep 14: 8, 2012.

Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al: Recomendaciones para la medición de la presión arterial en humanos y animales de experimentación: Parte 1: medición de la presión arterial en humanos: declaración para profesionales del Subcomité de Educación Profesional y Pública del Consejo de la Asociación Estadounidense del Corazón sobre la investigación de la hipertensión arterial. Hipertensión 45: 142, 2005.

Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, et. al: Un estándar universal para la validación de dispositivos de medición de la presión arterial: Declaración de colaboración de la Asociación para el Avance de la Instrumentación Médica / Sociedad Europea de Hipertensión / Organización Internacional de Normalización (AAMI / ESH / ISO). Hipertensión 71: 368, 2018.

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, et. al: Guía para la prevención, detección, evaluación y manejo de la presión arterial alta en adultos: Resumen ejecutivo: Informe del Grupo de Trabajo del Colegio Estadounidense de Cardiología / Asociación Estadounidense del Corazón sobre Guías de Práctica Clínica. Hipertensión. 71: 1269, 2018.



CAPÍTULO **dieciséis**

UN ITIV

El sistema de microcirculación y linfático: líquido capilar Intercambio, líquido intersticial y flujo linfático

Las funciones más útiles de la microcirculación son las *transporte de nutrientes a los tejidos* y *eliminación de excrementos celulares*. Las arteriolas pequeñas controlan el flujo sanguíneo a cada tejido y las condiciones locales en los tejidos, a su vez, controlan los diámetros de las arteriolas. Por lo tanto, cada tejido, en la mayoría de los casos, controla su propio flujo sanguíneo en relación con sus necesidades individuales, como se analiza enCapítulo 17.

Las paredes de los capilares son delgadas y están formadas por células endoteliales de una sola capa altamente permeables. Por lo tanto, el agua, los nutrientes celulares y las excretas celulares pueden intercambiarse rápida y fácilmente entre los tejidos y la sangre circulante.

La circulación periférica de todo el cuerpo tiene alrededor de 10 mil millones de capilares, con una superficie total estimada en 500 a 700 metros cuadrados (aproximadamente una octava parte de la superficie de un campo de fútbol). Es raro que una sola célula funcional del cuerpo esté a más de 20 a 30 micrómetros de distancia de un capilar.

ESTRUCTURA DEL SISTEMA DE MICROCIRCULACIÓN Y CAPILAR

La microcirculación de cada órgano está organizada para satisfacer las necesidades específicas de ese órgano. En general, cada arteria nutritiva que ingresa a un órgano se ramifica de seis a ocho veces antes de que las arterias se vuelvan lo suficientemente pequeñas como para ser llamadas *arteriolas,* que generalmente tienen diámetros internos de solo 10 a 15 micrómetros. Luego, las arteriolas se ramifican de dos a cinco veces, alcanzando diámetros de 5 a 9 micrómetros en sus extremos, donde suministran sangre a los capilares.

Las arteriolas son muy musculosas y sus diámetros pueden cambiar muchas veces. Las metarteriolas (las arteriolas terminales) no tienen una capa muscular continua, pero las fibras musculares lisas rodean el vaso en puntos intermitentes, como se muestra en**Figura 16-1**.

En el punto donde cada capilar verdadero se origina a partir de una metarteriola, una fibra de músculo liso generalmente rodea el capilar. Esta estructura se llama *esfínter precapilar.* Este esfínter puede abrir y cerrar la entrada al capilar.

Las vénulas son más grandes que las arteriolas y tienen una capa muscular mucho más débil. Sin embargo, la presión en las vénulas es mucho menor que en las arteriolas, por lo que la Las vénulas aún pueden contraerse considerablemente, a pesar de la debilidad muscular.

Esta disposición típica del lecho capilar no se encuentra en todas las partes del cuerpo, aunque una disposición similar puede servir para los mismos propósitos. Lo más importante es que las metarteriolas y los esfínteres precapilares están en estrecho contacto con los tejidos a los que sirven. Por lo tanto, las condiciones locales de los tejidos, como las concentraciones de nutrientes, los productos finales del metabolismo y los iones de hidrógeno, pueden causar efectos directos en los vasos para controlar el flujo sanguíneo local en cada área de tejido pequeño.

Estructura de la pared capilar. **Figura 16-2** muestra la estructura ultramicroscópica de las células endoteliales típicas en la pared capilar que se encuentran en la mayoría de los órganos del cuerpo, especialmente en los músculos y el tejido conectivo. Tenga en cuenta que la pared está compuesta por una capa unicelular de células endoteliales y está rodeada por una fina membrana basal en el exterior del capilar. El espesor total de la pared capilar es solo de aproximadamente 0,5 micrómetros. El diámetro interno del capilar es de 4 a 9 micrómetros, apenas lo suficientemente grande como para que los glóbulos rojos y otras células sanguíneas puedan pasar.

Poros en la membrana capilar. **Figura 16-2** muestra dos pequeños pasajes que conectan el interior del capilar con el exterior. Uno de estos pasadizos es un*hendidura intercelular,* que es el canal curvo de corte delgado que se encuentra en la parte superior de la figura entre las células endoteliales adyacentes. Cada hendidura se interrumpe periódicamente por pequeñas crestas de uniones de proteínas que mantienen unidas las células endoteliales pero, entre estas crestas, el líquido puede filtrarse libremente a través de la hendidura. La hendidura normalmente tiene un espaciado uniforme, con un ancho de aproximadamente 6 a 7 nanómetros (60 a 70 angstroms [Å]), que es ligeramente más pequeño que el diámetro de una molécula de proteína de albúmina.

Debido a que las hendiduras intercelulares están ubicadas solo en los bordes de las células endoteliales, por lo general no representan más de 1/1000 del área de superficie total de la pared capilar. Sin embargo, la velocidad de movimiento térmico de las moléculas de agua, así como la mayoría de los iones solubles en agua y los pequeños solutos, es tan rápida que todas estas sustancias se difunden con facilidad entre el interior y el exterior de los capilares a través de estos.*poros abiertos*, las hendiduras intercelulares.

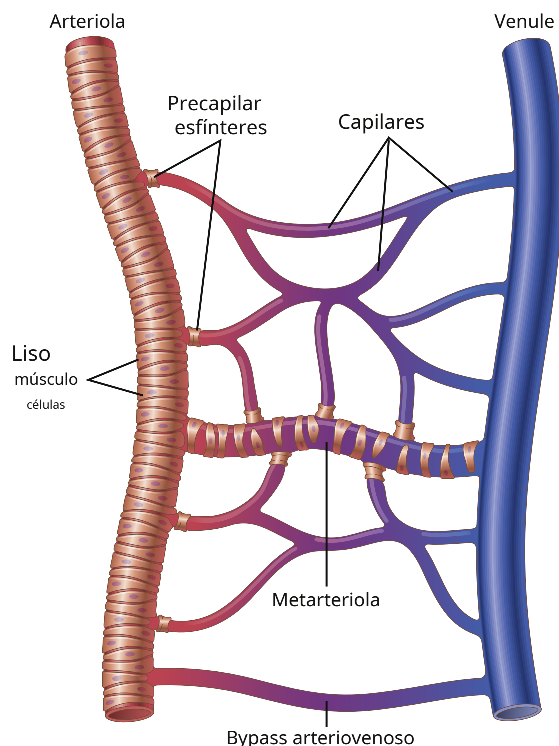


Figura 16-1. Componentes de la microcirculación.

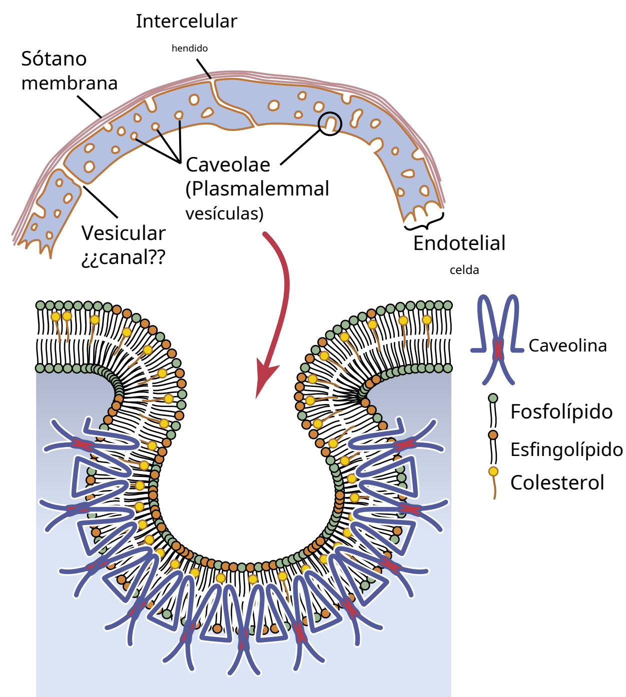


Figura 16-2. Estructura de la pared capilar. Nótese especialmente el*hendidura intercelular* en la unión entre las células endoteliales adyacentes. Se cree que la mayoría de las sustancias solubles en agua se difunden a través de la membrana capilar a lo largo de las hendiduras. Pequeñas invaginaciones de membrana, llamadas*caveolas*, se cree que desempeñan un papel en el transporte de macromoléculas a través de la membrana celular. Las caveolas contienen caveolinas, que son proteínas que interactúan con el colesterol y se polimerizan para formar las caveolas.

Presente en las células endoteliales son muchos minutos *vesículas plasmalemmales*, también llamado *caveolas* (pequeñas cuevas). Estas vesículas plasmalemmales se forman a partir de oligómeros de proteínas llamadas*caveolinas* que están asociados con moléculas de *colesterol* y *esfingolípidos*. Aunque las funciones precisas de las caveolas aún no están claras, se cree que desempeñan un papel en*endocitosis* (el proceso por el cual la célula envuelve material del exterior de la célula) y *transcitosis* de macromoléculas en el interior de las células endoteliales. Las caveolas en la superficie de la célula parecen absorber pequeños paquetes de plasma o líquido extracelular que contienen proteínas plasmáticas. Estas vesículas pueden luego moverse lentamente a través de la célula endotelial. Algunas de estas vesículas pueden fusionarse para formar*canales vesiculares* todo el camino a través de la célula endotelial, como se muestra en **Figura 16-2**.

Tipos especiales de poros en los capilares de ciertos órganos. Los poros de los capilares de algunos órganos tienen características especiales para satisfacer las necesidades específicas de los órganos. Algunas de estas características son las siguientes:

1. En el *cerebro*, las uniones entre las células endoteliales capilares son principalmente *juntas apretadas* que permiten que solo moléculas extremadamente pequeñas como el agua, el oxígeno y el dióxido de carbono entren o salgan de los tejidos cerebrales.
2. En el *hígado*, las hendiduras entre las células endoteliales capilares están casi abiertas de par en par, de modo que casi todas las sustancias disueltas del plasma, incluidas las proteínas plasmáticas, pueden pasar de la sangre a los tejidos del hígado.
3. Los poros del *membranas capilares gastrointestinales* tienen un tamaño intermedio entre los de los músculos y los del hígado.
4. En el *capilares glomerulares del riñón*, numerosas pequeñas ventanas ovaladas llamadas *fenestrae* penetrar hasta el centro de las células endoteliales de modo que enormes cantidades de pequeñas sustancias moleculares e iónicas (pero no las grandes moléculas de las proteínas plasmáticas) puedan filtrarse a través de los glomérulos sin tener que pasar a través de las hendiduras entre las células endoteliales.

FLUJO DE SANGRE EN LOS CAPILARES: VASOMOCIÓN

La sangre generalmente no fluye continuamente a través de los capilares. En cambio, fluye de forma intermitente, se enciende y se apaga cada pocos segundos o minutos. La causa de esta intermitencia es el fenómeno llamado*vasomoción*, lo que significa una contracción intermitente de las metarteriolas y los esfínteres precapilares (y, a veces, incluso de las arteriolas muy pequeñas).

Regulación de Vasomotion. El factor más importante que se ha encontrado hasta ahora que afecta el grado de apertura y cierre de las metarteriolas y esfínteres precapilares es la concentración de *oxígeno* en los tejidos. Cuando la tasa de uso de oxígeno por parte del tejido es grande de modo que la concentración de oxígeno en el tejido disminuye por debajo de

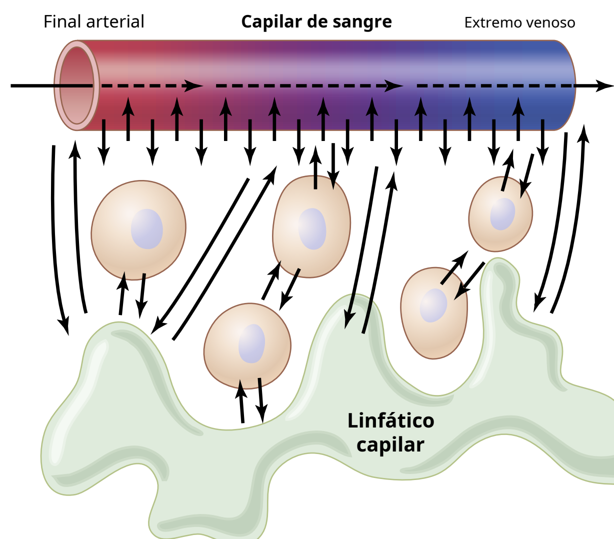


Figura 16-3. Difusión de moléculas de líquido y sustancias disueltas entre los espacios de líquido capilar e intersticial.

normal: los períodos intermitentes de flujo sanguíneo capilar ocurren con más frecuencia y la duración de cada período de flujo es más prolongada, lo que permite que la sangre capilar lleve mayores cantidades de oxígeno (así como otros nutrientes) a los tejidos. Este efecto, junto con muchos otros factores que controlan el flujo sanguíneo tisular local, se analiza en Capítulo 17.

Función media del sistema capilar. A pesar de que el flujo sanguíneo a través de cada capilar es intermitente, hay tantos capilares presentes en los tejidos que su función general se promedia. Es decir, hay un *tasa promedio de flujo sanguíneo* a través de cada lecho capilar de tejido, un *presión capilar media* dentro de los capilares, y un *tasa promedio de transferencia de sustancias* entre la sangre de los capilares y el líquido intersticial circundante. En el resto de este capítulo, nos ocuparemos de estos promedios, aunque debe recordarse que las funciones promedio son, en realidad, las funciones de miles de millones de capilares individuales, cada uno de los cuales opera de manera intermitente en respuesta a las condiciones locales de los tejidos.

INTERCAMBIO DE AGUA, NUTRIENTES Y OTRAS SUSTANCIAS ENTRE LA SANGRE Y EL LÍQUIDO INTERSTICIAL

La difusión a través de la membrana capilar es el medio más importante de transferencia de sustancias entre el plasma y el líquido intersticial. Figura 16-3. ilustra que a medida que la sangre fluye a lo largo del lumen del capilar, un gran número de moléculas de agua y partículas disueltas se difunden hacia adelante y hacia atrás a través de la pared capilar, proporcionando una mezcla continua entre el líquido intersticial y el plasma. Los electrolitos, nutrientes y productos de desecho del metabolismo se difunden fácilmente a través de la membrana capilar. Las proteinas son las unicas con-estimulantes en el plasma y fluidos intersticiales que no pasan fácilmente a través de la membrana capilar.

Las sustancias solubles en lípidos se difunden directamente a través de las membranas celulares del endotelio capilar. Si una sustancia es soluble en lípidos, puede difundirse directamente a través de las membranas celulares del capilar sin tener que atravesar los poros. Tales sustancias incluyen *oxígeno* y *dióxido de carbono*. Debido a que estas sustancias pueden penetrar todas las áreas de la membrana capilar, sus velocidades de transporte a través de la membrana capilar son muchas veces más rápidas que las velocidades de las sustancias insolubles en lípidos, como los iones de sodio y la glucosa, que solo pueden atravesar los poros.

Las sustancias solubles en agua y no solubles en lípidos se difunden a través de los poros intercelulares de la membrana capilar.
Muchas sustancias que necesitan los tejidos son solubles en agua pero no pueden atravesar las membranas lipídicas de las células endoteliales; éstos incluyen *moléculas de agua*, *iones de sodio, iones de cloruro,* y *glucosa*. Aunque solo 1/1000 de la superficie de los capilares está representada por las hendiduras intercelulares entre las células endoteliales, la velocidad del movimiento molecular térmico en las hendiduras es tan grande que incluso esta pequeña área es suficiente para permitir una tremenda difusión de agua y agua. -sustancias solubles a través de estos poros hendidos. Para dar una idea de la rapidez con que se difunden estas sustancias, *la velocidad a la que las moléculas de agua se difunden a través de la membrana capilar es aproximadamente 80 veces mayor que la velocidad a la que el propio plasma fluye linealmente a lo largo del capilar*. Es decir, el agua del plasma se intercambia con el agua del líquido intersticial 80 veces antes de que el plasma pueda fluir toda la distancia a través del capilar.

Efecto del tamaño molecular sobre el paso a través de los poros. El ancho de los poros hendidos intercelulares capilares, de 6 a 7 nanómetros, es aproximadamente 20 veces el diámetro de la molécula de agua, que es la molécula más pequeña que normalmente pasa a través de los poros capilares. Sin embargo, los diámetros de las moléculas de proteína plasmática son ligeramente mayores que el ancho de los poros. Otras sustancias, como los iones de sodio, los iones de cloruro, la glucosa y la urea, tienen diámetros intermedios. Por tanto, la permeabilidad de los poros capilares para diferentes sustancias varía según sus diámetros moleculares.

Tabla 16-1 Enumera las permeabilidades relativas de los poros capilares en el músculo esquelético para diversas sustancias, demostrando, por ejemplo, que la permeabilidad de las moléculas de glucosa es 0,6 veces mayor que la de las moléculas de agua, mientras que la permeabilidad de las moléculas de albúmina es muy pequeña, solo una 1/1000 que la del agua. moléculas.

En este punto, se debe hacer una advertencia. Los capilares en varios tejidos tienen diferencias extremas en sus permeabilidades. Por ejemplo, las membranas de los sinusoides capilares del hígado son tan permeables que incluso las proteínas plasmáticas atraviesan estas paredes, casi con la misma facilidad.

Tabla 16-1 Permeabilidad relativa de los poros capilares del músculo esquelético a moléculas de diferentes tamaños

Sustancia	Peso molecular	Permeabilidad
Agua	18	1,00
NaCl	58,5	0,96
Urea	60	0,8
Glucosa	180	0,6
Sacarosa	342	0.4
Inulina	5000	0,2
Mioglobina	17.600	0,03
Hemoglobina	68.000	0,01
Albúmina	69.000	0,001

Datos de Pappenheimer JR: paso de moléculas a través de capilares paredes. Physiol Rev 33: 387, 1953.

como agua y otras sustancias. Además, la permeabilidad de la membrana glomerular renal para el agua y los electrolitos es aproximadamente 500 veces la permeabilidad de los capilares musculares, pero esto no es cierto para las proteínas plasmáticas. Para estas proteínas, las permeabilidades capilares son muy leves, como en otros tejidos y órganos. Cuando estudiemos estos diferentes órganos más adelante en este texto, debería quedar claro por qué algunos tejidos requieren mayores grados de permeabilidad capilar que otros tejidos. Por ejemplo, se requieren mayores grados de permeabilidad capilar para que el hígado transfiera enormes cantidades de nutrientes entre la sangre y las células parenquimatosas hepáticas y para que los riñones permitan la filtración de grandes cantidades de líquido para la formación de orina.

La difusión a través de la membrana capilar es proporcional a la diferencia de concentración entre los dos lados de la membrana. Cuanto mayor sea la diferencia entre las concentraciones de cualquier sustancia dada en los dos lados de la membrana capilar, mayor será el movimiento neto de la sustancia en una dirección a través de la membrana. Por ejemplo, la concentración de oxígeno en la sangre capilar es normalmente mayor que en el líquido intersticial. Por lo tanto, normalmente se mueven grandes cantidades de oxígeno desde la sangre hacia los tejidos. Por el contrario, la concentración de dióxido de carbono es mayor en los tejidos que en la sangre, lo que hace que el exceso de dióxido de carbono se mueva hacia la sangre y se lleve fuera de los tejidos.

Las velocidades de difusión a través de las membranas capilares de la mayoría de las sustancias importantes desde el punto de vista nutricional son tan grandes que sólo pequeñas diferencias de concentración provocan un transporte más que adecuado entre el plasma y el líquido intersticial. Por ejemplo, la concentración de oxígeno en el líquido intersticial inmediatamente fuera del capilar no es más que un pequeño porcentaje menor que su concentración en el plasma de la sangre, sin embargo, esta ligera diferencia hace que se mueva suficiente oxígeno de la sangre a los espacios intersticiales para proporcionan todo el oxígeno necesario para el metabolismo de los tejidos, a menudo hasta varios litros de oxígeno por minuto durante estados muy activos del cuerpo.

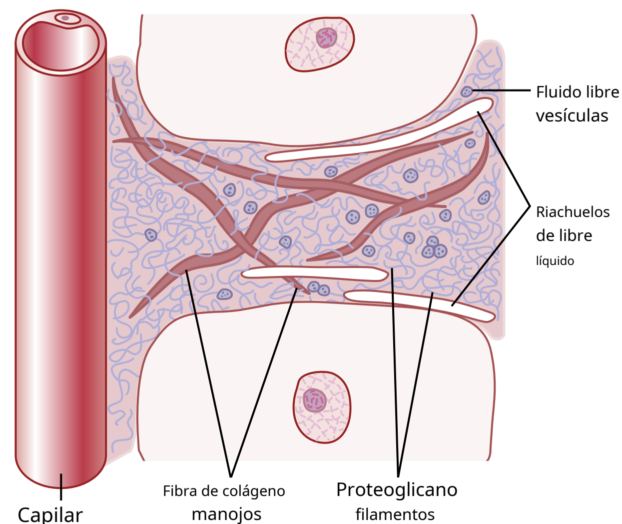


Figura 16-4. Estructura del intersticio. Los filamentos de proteoglicanos se encuentran en todas partes en los espacios entre los haces de fibras de colágeno. Ocasionalmente también se producen vesículas de líquido libre y pequeñas cantidades de líquido libre en forma de riachuelos.

LÍQUIDO INTERSTICIO E INTERSTICIAL

Aproximadamente una sexta parte del volumen total del cuerpo consiste en espacios entre las células, que colectivamente se denominan *intersticio*. El fluido en estos espacios se llama*líquido intersticial*.

La estructura del intersticio se muestra en**Figura 16-4**. Contiene dos tipos principales de estructuras sólidas: (1) *haces de fibra de colágeno*; y 2)*filamentos de proteoglicanos*. Los haces de fibras de colágeno se extienden a grandes distancias en el intersticio. Son extremadamente fuertes y proporcionan la mayor parte de la fuerza tensional de los tejidos. Los filamentos de proteoglicanos, sin embargo, son moléculas extremadamente delgadas, enrolladas o retorcidas compuestas por aproximadamente un 98%*ácido hialurónico* y 2% de proteína. Estas moléculas son tan delgadas que no se pueden ver con un microscopio óptico y son difíciles de demostrar, incluso con el microscopio electrónico. Sin embargo, forman una estera de filamentos reticulares muy finos descritos acertadamente como un*pila de cepillo*.

Gel en el intersticio. El líquido del intersticio se deriva por filtración y difusión de los capilares. Contiene casi los mismos componentes que el plasma, excepto por concentraciones mucho más bajas de proteínas porque las proteínas no pasan fácilmente hacia afuera a través de los poros de los capilares. El líquido intersticial queda atrapado principalmente en los espacios diminutos entre los filamentos de proteoglicanos. Esta combinación de filamentos de proteoglicanos y líquido atrapado dentro de ellos tiene las características de un*gel*; por lo tanto se llama*gel de tejido*.

Debido a la gran cantidad de filamentos de proteoglicanos, es *difícil que el fluido fluya fácilmente* a través del gel de tejido. En lugar de,*el fluido se difunde principalmente* a través del gel; es decir, mueve molécula por molécula de un lugar a otro mediante un movimiento térmico cinético en lugar de un gran número de moléculas que se mueven juntas.

La difusión a través del gel ocurre aproximadamente del 95% al 99% tan rápidamente como lo hace a través del líquido libre. Para las distancias cortas entre los capilares y las células de los tejidos, esta difusión permite el transporte rápido a través del intersticio, no solo de moléculas de agua, sino también de sustancias como electrolitos, nutrientes de bajo peso molecular, excrementos celulares, oxígeno y dióxido de carbono.

Líquido libre en el intersticio. Aunque casi todo el líquido del intersticio normalmente queda atrapado dentro del gel tisular, en ocasiones pequeñas *riachuelos de fluido libre* y *pequeñas vesículas de líquido libre* también están presentes, lo que significa líquido que está libre de moléculas de proteoglicano y, por lo tanto, puede fluir libremente. Cuando se inyecta un tinte en la sangre circulante, a menudo se puede ver que fluye a través del intersticio en los pequeños riachuelos, generalmente recorriendo las superficies de las fibras de colágeno o las superficies de las células.

La cantidad de líquido libre presente en la mayoría *normal* los tejidos son leves, por lo general menos del 1%. Por el contrario, cuando los tejidos se desarrollan*edema, estas pequeñas bolsas y riachuelos de líquido libre se expanden enormemente* hasta que la mitad o más del líquido del edema se convierte en líquido que fluye libremente, independientemente de los filamentos de proteoglicanos.

FILTRACIÓN DE FLUIDOS A TRAVÉS DE CAPILARES

La presión hidrostática en los capilares tiende a forzar el fluido y sus sustancias disueltas a través de los poros capilares hacia los espacios intersticiales. Por el contrario, la presión osmótica causada por las proteínas plasmáticas (llamada*presión osmótica coloide*) tiende a provocar el movimiento de fluidos por ósmosis desde los espacios intersticiales hacia la sangre. Esta presión osmótica ejercida por las proteínas plasmáticas normalmente evita una pérdida significativa de volumen de líquido de la sangre a los espacios intersticiales.

También es importante *sistema linfático*, que regresa a la circulación las pequeñas cantidades de exceso de proteína y líquido que se escapan de la sangre a los espacios intersticiales. En el resto de este capítulo, discutimos los mecanismos que controlan la filtración capilar y el flujo linfático funcionan juntos para regular los volúmenes respectivos de plasma y líquido intersticial.

Las fuerzas hidrostáticas y osmóticas coloides determinan el movimiento del fluido a través de la membrana capilar. Figura 16-5. muestra las cuatro fuerzas principales que determinan si el líquido saldrá de la sangre al líquido intersticial o en la dirección opuesta. Estas fuerzas, llamadas*Fuerzas de estornino*, fueron nombrados en honor al fisiólogo Ernest Starling, quien demostró por primera vez su importancia:

1. El *presión hidrostática capilar* (Pc), que tiende a forzar fluido *exterior* a través de la membrana capilar
2. El *presión hidrostática del líquido intersticial* (Pif), que tiende a forzar fluido *interior* a través de la membrana capilar cuando Pif es positivo pero hacia afuera cuando Pif es negativo

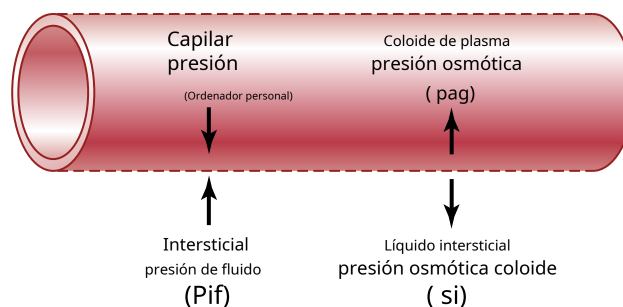


Figura 16-5. La presión del fluido y las fuerzas de presión osmótica coloidal operan en la membrana capilar y tienden a mover el fluido hacia afuera o hacia adentro a través de los poros de la membrana.

3. El capilar *presión osmótica coloide plasmática* (Πp), que tiende a causar ósmosis de líquido *interior* a través de la membrana capilar
4. El *presión osmótica coloidal del líquido intersticial* (Π si), que tiende a causar ósmosis de líquido *exterior* a través de la membrana capilar Si la suma de estas fuerzas, la *presión neta de filtración*-

es positivo, habrá una red *filtración de fluidos* a través de los capilares. Si la suma de las fuerzas de Starling es negativa, habrá una red*absorción de fluidos* desde los espacios intersticiales hacia los capilares. La presión neta de filtración (NFP) se calcula de la siguiente manera:

$$NFP = Pc - Pif - \Pi p + \Pi si$$

Como se discutirá más adelante, la PFN es ligeramente positiva en condiciones normales, lo que resulta en una filtración neta de líquido a través de los capilares hacia el espacio intersticial en la mayoría de los órganos. La tasa de filtración de líquido en un tejido también está determinada por el número y tamaño de los poros en cada capilar, así como por el número de capilares por los que fluye la sangre. Estos factores generalmente se expresan juntos como los *coeficiente de filtración capilar* (K_F). La K_F es por tanto una medida de la capacidad de las membranas capilares para filtrar el agua para un PFN dado y generalmente se expresa como ml / min por mmHg de PFN.

Por lo tanto, la tasa de filtración de líquido capilar se determina de la siguiente manera:

$$\text{Filtración} = K_F \times PFN$$

En las siguientes secciones, discutimos cada una de las fuerzas que determinan la tasa de filtración del fluido capilar.

PRESIÓN HIDROSTÁTICA CAPILAR

Se han utilizado varios métodos para estimar la presión hidrostática capilar: (1) *Canulación directa de los capilares con micropipeta*, que da una presión capilar promedio de aproximadamente 25 mm Hg en algunos tejidos, como el músculo esquelético y el intestino, y (2) *medición funcional indirecta de la presión capilar*, lo que da una presión capilar media de unos 17 mm Hg en estos tejidos.

Método de micropipeta para medir la presión capilar. Para medir la presión en un capilar mediante canulación, se introduce una pipeta de vidrio microscópica directamente en el capilar y la presión se mide mediante un sistema de micromanómetro apropiado. Con este método, se han medido las presiones capilares en tejidos expuestos de animales y en grandes bucles capilares del eponiquio en la base de la uña en humanos. Estas medidas han dado presiones de 30 a 40 mm Hg en los extremos arteriales de los capilares, 10 a 15 mm Hg en los extremos venosos y alrededor de 25 mm Hg en el medio.

En algunos capilares, como el *capilares glomerulares* de los riñones, las presiones medidas por el método de la micropipeta son mucho más altas, con un promedio de alrededor de 60 mm Hg. los *capilares peritubulares* de los riñones, por el contrario, tienen una presión hidrostática que promedia sólo alrededor de 13 mm Hg. Por tanto, las presiones hidrostáticas capilares en diferentes tejidos son muy variables, dependiendo del tejido particular y la condición fisiológica.

PRESIÓN HIDROSTÁTICA DEL LÍQUIDO INTERSTICIAL

Existen varios métodos para medir la presión hidrostática del fluido intersticial, cada uno de los cuales da valores ligeramente diferentes, según el método utilizado y el tejido en el que se mide la presión. En el tejido subcutáneo laxo, la presión del líquido intersticial medida por los diferentes métodos suele ser unos pocos milímetros de mercurio menor que la presión atmosférica; es decir, los valores se llaman *presión negativa del líquido intersticial*. En otros tejidos que están rodeados por cápsulas, como los riñones, la presión intersticial es generalmente*positivo* (es decir, mayor que la presión atmosférica). Los métodos más utilizados han sido: (1) medición de la presión con una micropipeta insertada en los tejidos; (2) medición de la presión de cápsulas perforadas implantadas; y (3) medición de la presión de una mecha de algodón insertada en el tejido. Estos diferentes métodos proporcionan diferentes valores para la presión hidrostática intersticial, incluso en los mismos tejidos.

Medición de la presión del fluido intersticial usando Micropipetas. El mismo tipo de micropipeta que se usa para medir la presión capilar también se puede usar en algunos tejidos para medir la presión del líquido intersticial. La punta de la micropipeta tiene aproximadamente 1 micrómetro de diámetro, pero incluso esto es 20 o más veces más grande que los tamaños de los espacios entre los filamentos de proteoglicanos del intersticio. Por lo tanto, la presión que se mide es probablemente la presión en una bolsa de líquido libre.

Las presiones medidas con el método de la micropipeta varían de -2 a +2 mm Hg en *suelto* tejidos, como la piel, pero, en la mayoría de los casos, promedian un poco menos que la presión atmosférica.

Medición de la presión del líquido intersticial libre en cápsulas huecas perforadas implantadas. Intersticial gratis Presión de fluido medida cuando se utilizan cápsulas de 2 centímetros de diámetro en condiciones normales. *suelto* El tejido subcutáneo tiene un promedio de aproximadamente -6 mm Hg pero, con cápsulas más pequeñas, los valores no son muy diferentes de los -2 mm Hg medidos por la micropipeta.

Presiones de líquido intersticial en tejidos fuertemente encapsulados. Algunos tejidos del cuerpo están rodeados por recubrimientos ajustados, como la bóveda craneal alrededor del cerebro, la fuerte cápsula fibrosa alrededor del riñón, las vainas fibrosas alrededor de los músculos y la esclerótica alrededor del ojo. En la mayoría de estos tejidos, independientemente del método utilizado para la medición, las presiones del líquido intersticial son positivas. Sin embargo, estas presiones de líquido intersticial son casi invariablemente aún menores que las presiones ejercidas en el exterior de los tejidos por sus envolturas. Por ejemplo, la presión del líquido cefalorraquídeo que rodea el cerebro de un animal acostado de lado tiene un promedio de +10 mm Hg, mientras que *presión del líquido intersticial cerebral* promedios de +4 a +6 mm Hg. En los riñones, la presión capsular que rodea al riñón tiene un promedio de +13 mm Hg, mientras que la presión reportada *presiones de líquido intersticial renal*
han promediado alrededor de +6 mm Hg. Así, si se recuerda que la presión que se ejerce sobre la piel es la presión atmosférica, que se considera presión cero, se podría formular una regla general de que la presión normal del fluido intersticial suele ser de varios milímetros de mercurio negativo con respecto a la presión que rodea. cada tejido.

En la mayoría de las cavidades naturales del cuerpo, donde hay fluido libre en equilibrio dinámico con los fluidos intersticiales circundantes, las presiones que se han medido han sido negativas. Algunas de estas cavidades y medidas de presión son las siguientes:

- Espacio intrapleural: −8 mmHg
- Espacios sinoviales articulares: −4 a −6 mmHg
- Espacio epidural: −4 a −6 mmHg

Resumen: presión del líquido intersticial en tejido subcutáneo suelto, generalmente subatmosférico. Aunque los diferentes métodos mencionados anteriormente dan valores ligeramente diferentes para la presión del líquido intersticial, la mayoría de los fisiólogos creen que la presión del líquido intersticial en *suelto* El tejido subcutáneo es, en condiciones normales, ligeramente menos subatmosférico, con un promedio de aproximadamente -3 mmHg.

Bombeo por el sistema linfático: causa básica de la presión negativa del líquido intersticial. El sistema linfático se analiza más adelante en este capítulo, pero primero debemos comprender la función básica que desempeña este sistema en la determinación de la presión del líquido intersticial. El sistema linfático es una especie de sistema depurador que elimina el exceso de líquido, el exceso de moléculas de proteínas, los desechos y otras materias de los espacios de los tejidos. Normalmente, cuando el líquido ingresa a los capilares linfáticos terminales, las paredes de los vasos linfáticos se contraen automáticamente durante unos segundos y bombean el líquido a la circulación sanguínea. Este proceso general crea la ligera presión negativa que se ha medido para el líquido en los espacios intersticiales.

PRESIÓN OSMÓTICA COLOIDE PLASMA

Las proteínas plasmáticas causan presión osmótica coloide. Como se discutió en Capítulo 4, solo las moléculas o iones que fallan

al atravesar los poros de una membrana semipermeable se ejerce presión osmótica. Debido a que las proteínas son los únicos constituyentes disueltos en el plasma y los fluidos intersticiales que no pasan fácilmente a través de los poros capilares, son las proteínas del plasma y los fluidos intersticiales las responsables de las presiones osmóticas en los dos lados de la membrana capilar. Para distinguir esta presión osmótica de la que se produce en la membrana celular, se denomina*presión osmótica coloide* o *presión oncótica*. El término*presión osmótica coloide* se deriva del hecho de que una solución de proteína se parece a una solución coloidal, a pesar de que en realidad es una verdadera solución molecular.

Valores normales de la presión osmótica coloide plasmática. La presión osmótica coloide del plasma humano normal tiene un promedio de aproximadamente 28 mmHg; 19 mm de esta presión son causados por efectos moleculares de la proteína disuelta, y 9 mm son causados por la*Efecto Donnan*es decir, presión osmótica adicional causada por sodio, potasio y otros cationes unidos a las proteínas plasmáticas.

Efecto de las diferentes proteínas plasmáticas sobre el colioide osmótico Presión. Las proteínas plasmáticas son una mezcla que contiene albúmina, globulinas y fibrinógeno, con un peso molecular promedio de 69.000, 140.000 y 400.000, respectivamente. Por tanto, 1 gramo de globulina contiene solo la mitad de moléculas que 1 gramo de albúmina, y 1 gramo de fibrinógeno contiene solo una sexta parte de moléculas que 1 gramo de albúmina. Debe recordarse de la discusión de la presión osmótica enCapítulo 4 que la presión osmótica está determinada por la *número de moléculas* disuelto en un fluido en lugar de themass of thesemolecules. El siguiente cuadro muestra las concentraciones de masa relativas (g / dl) de los diferentes tipos de proteínas en el plasma normal y sus respectivas contribuciones a la presión osmótica coloide plasmática total (Πp). Estos valores incluyen el efecto Donnan de los iones unidos a las proteínas plasmáticas:

	g / dl	Πp (mm Hg)
Albúmina	4.5	21,8
Globulinas	2.5	6.0
Fibrinógeno	0,3	0,2
Total	7.3	28,0

Así, aproximadamente el 80% de la presión osmótica coloide total del plasma resulta de la albúmina, el 20% de las globulinas y casi nada del fibrinógeno. Por lo tanto, desde el punto de vista de la dinámica de fluidos capilares y tisulares, lo importante es principalmente la albúmina.

PRESIÓN OSMÓTICA COLOIDE LÍQUIDO INTERSTICIAL

Aunque el tamaño del poro capilar habitual es más pequeño que los tamaños moleculares de las proteínas plasmáticas, esto no es cierto para todos los poros. Por tanto, pequeñas cantidades de proteínas plasmáticas se filtran a los espacios intersticiales a través de los poros y por transcitosis en vesículas pequeñas.

La cantidad total de proteína en los 12 litros completos de líquido intersticial del cuerpo es ligeramente mayor que la cantidad total de proteína en el plasma pero, debido a que este volumen es cuatro veces el volumen de plasma, la proteína promedio *concentración* del líquido intersticial de la mayoría de los tejidos suele ser sólo el 40% del plasma, o alrededor de 3 g / dl. Cuantitativamente, la presión osmótica coloidal del líquido intersticial promedio para esta concentración de proteínas es de aproximadamente 8 mmHg.

INTERCAMBIO DE VOLUMEN DE FLUIDO A TRAVÉS DE LA MEMBRANA CAPILAR

Se han discutido los diferentes factores que afectan el movimiento del líquido a través de la membrana capilar, por lo que podemos unir todos estos factores para ver cómo el sistema capilar mantiene la distribución normal del volumen de líquido entre el plasma y el líquido intersticial.

La presión capilar promedio en los extremos arteriales de los capilares es de 15 a 25 mm Hg mayor que en los extremos venosos. Debido a esta diferencia, el líquido se filtra fuera de los capilares en sus extremos arteriales pero, en sus extremos venosos, el líquido se reabsorbe nuevamente en los capilares (ver **Figura 16-3.**). Por lo tanto, una pequeña cantidad de líquido en realidad "fluye" a través de los tejidos desde los extremos arteriales de los capilares hasta los extremos venosos. La dinámica de este flujo es la siguiente.

Análisis de las fuerzas que provocan la filtración en el extremo arterial del capilar. Las fuerzas promedio aproximadas que operan en el *extremo arterial* del capilar que provocan el movimiento a través de la membrana capilar son se muestra de la siguiente manera:

	mm Hg
Fuerzas que tienden a mover el fluido hacia afuera	
Presión hidrostática capilar (extremo arterial del capilar)	30
Negativo Presión hidrostática del líquido intersticial	3
Presión osmótica coloidal del líquido intersticial	8
FUERZA EXTERIOR TOTAL	41
Fuerzas que tienden a mover el fluido hacia adentro	
Presión osmótica coloidal plasmática	28
FUERZA HACIA ADENTRO TOTAL	28
Suma de Fuerzas	
Exterior	41
Interior	28
FUERZA EXTERIOR NETA (EN EL EXTREMO ARTERIAL)	13

Por lo tanto, la suma de fuerzas en el extremo arterial del capilar muestra una red *presión de filtración* de 13 mm Hg, tendiendo a mover el líquido hacia afuera a través de los poros capilares. Esta presión de filtración de 13 mm Hg hace que, en promedio, aproximadamente 1/200 del plasma en la sangre que fluye se filtre fuera de los extremos arteriales de los capilares hacia los espacios intersticiales cada vez que la sangre pasa a través de los capilares.

Análisis de reabsorción en el extremo venoso del capilar. La presión arterial baja en el extremo venoso del capilar cambia el equilibrio de fuerzas a favor de la absorción de la siguiente manera:

	mm Hg
Fuerzas que tienden a mover el fluido hacia adentro	
Presión osmótica coloidal plasmática	28
FUERZA HACIA ADENTRO TOTAL	28
Fuerzas que tienden a mover el fluido hacia afuera	
Presión hidrostática capilar (extremo venoso del capilar)	10
Negativo Presión hidrostática del líquido intersticial	3
Presión osmótica coloidal del líquido intersticial	8
FUERZA EXTERIOR TOTAL	21
Suma de Fuerzas	
Interior	28
Exterior	21
FUERZA INTERNA NETO	7

Por tanto, hay una *presión neta de reabsorción* de 7 mm Hg en los extremos venosos de los capilares. Esta presión de reabsorción es considerablemente menor que la presión de filtración en los extremos arteriales capilares, pero recuerde que los capilares venosos son más numerosos y más permeables que los capilares arteriales. Por tanto, se requiere menos presión de reabsorción para provocar el movimiento del fluido hacia el interior.

La presión de reabsorción hace que alrededor de nueve décimas partes del líquido que se ha filtrado de los extremos arteriales de los capilares se reabsorba en los extremos venosos. La décima parte restante fluye hacia los vasos linfáticos y regresa a la sangre circulante.

EQUILIBRIO STARLING PARA EL CAMBIO CAPILAR

Ernest Starling señaló hace más de un siglo que, en condiciones normales, existe un estado de casi equilibrio en la mayoría de los capilares. Es decir, la cantidad de líquido que se filtra hacia afuera desde los extremos arteriales de los capilares es casi exactamente igual al líquido que regresa a la circulación por absorción. El ligero desequilibrio que se produce explica el líquido que finalmente se devuelve a la circulación a través de los vasos linfáticos.

El siguiente cuadro muestra los principios del equilibrio Starling. Para este gráfico, las presiones en los capilares arterial y venoso se promedian para calcular la media de la *funcional* presión capilar para toda la longitud del capilar. Esta presión capilar funcional media se calcula calculado en 17,3 mmHg.

	mm Hg
Fuerzas medias que tienden a mover el fluido hacia afuera	
Presión capilar media	17.3
Negativo presión hidrostática del líquido intersticial	3,0
Presión osmótica coloidal del líquido intersticial	8.0
FUERZA EXTERIOR TOTAL	28,3
Fuerzas medias que tienden a mover el fluido hacia adentro	
Presión osmótica coloidal plasmática	28,0
FUERZA HACIA ADENTRO TOTAL	28,0
Suma de fuerzas medias	
Exterior	28,3
Interior	28,0
FUERZA EXTERIOR NETA	0,3

Por tanto, para la circulación capilar total, encontramos una equilibrio entre las fuerzas exteriores totales, 28,3 mmHg, y la fuerza interior total, 28,0 mmHg. Este ligero desequilibrio de fuerzas, 0,3 mm Hg, provoca una filtración ligeramente mayor de líquido hacia los espacios intersticiales que la reabsorción. Este ligero exceso de filtración se denomina *filtración neta*, y es el líquido que debe devolverse a la circulación a través de los linfáticos. La tasa normal de filtración neta. *en todo el cuerpo*, sin incluir los riñones, es de solo 2 ml / min.

COEFICIENTE DE FILTRACIÓN CAPILAR

En el ejemplo anterior, un desequilibrio neto medio de fuerzas en las membranas capilares de 0,3 mm Hg provoca una filtración neta de líquido en todo el cuerpo de 2 ml / min. Expresando la tasa de filtración neta de líquido para cada desequilibrio de mmHg, se encuentra una tasa de filtración neta de 6.67 ml / min de líquido por mm Hg para todo el cuerpo. Este valor se llama todo el cuerpo. *coeficiente de filtración capilar*.

El coeficiente de filtración también se puede expresar para partes separadas del cuerpo en términos de la tasa de filtración por minuto por mm Hg por 100 gramos de tejido. Sobre esta base, el coeficiente de filtración capilar del tejido medio es de aproximadamente 0,01 ml / min por mm Hg por 100 g de tejido. Sin embargo, debido a las diferencias extremas en las permeabilidades y áreas de superficie de los sistemas capilares en diferentes tejidos, este coeficiente varía más de 100 veces entre los diferentes tejidos. Es muy pequeño en el cerebro y en los músculos, moderadamente grande en el tejido subcutáneo, grande en el intestino y extremadamente grande en el hígado y el glomérulo del riñón, donde la superficie capilar es grande y los poros son numerosos o están muy abiertos. Del mismo modo, la penetración de proteínas a través de las membranas capilares también varía mucho. La concentración de proteína en el líquido intersticial de los músculos es de aproximadamente 1,5 g / dl; en tejido subcutáneo es de 2 g / dl; en el intestino es de 4 g / dl; y en el hígado es de 6 g / dl.

Efecto del desequilibrio anormal de fuerzas en la membrana capilar. Si la presión capilar se eleva significativamente por encima del valor medio de 17 mmHg, aumenta la fuerza neta que tiende a provocar la filtración de líquido hacia los espacios tisulares. Por lo tanto, un aumento de 20 mmHg en la presión capilar provoca un aumento en la presión neta de filtración de 0.3 a 20.3 mm Hg,

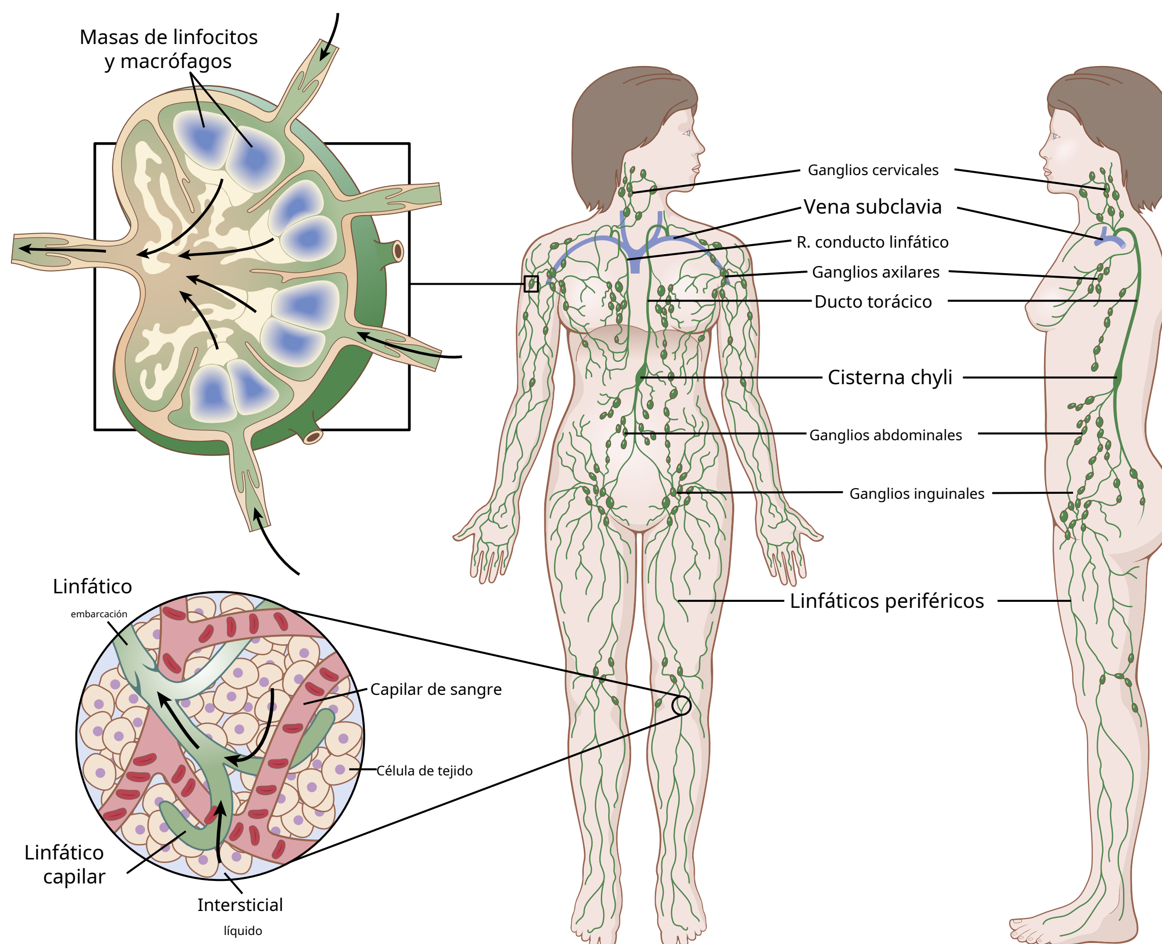


Figura 16-6. El sistema linfático.

lo que resulta en 68 veces más filtración neta de líquido en los espacios intersticiales de lo que ocurre normalmente. Para evitar la acumulación de exceso de líquido en estos espacios se requeriría 68 veces el flujo normal de líquido hacia el sistema linfático, una cantidad que es de 2 a 5 veces más para que los linfáticos se la lleven. Como resultado, el líquido comenzará a acumularse en los espacios intersticiales y se producirá un edema.

Por el contrario, si la presión capilar cae muy baja, se producirá una reabsorción neta de líquido en los capilares en lugar de una filtración neta, y el volumen de sangre aumentará a expensas del volumen de líquido intersticial. Estos efectos del desequilibrio de la membrana capilar en relación con el desarrollo de los diferentes tipos de edema se discuten en Capitulo 25.

SISTEMA LINFÁTICO

El sistema linfático representa una ruta accesoria a través de la cual el líquido puede fluir desde los espacios intersticiales hacia la sangre. Lo más importante es que los linfáticos pueden transportar proteínas y partículas grandes fuera de los espacios de los tejidos, ninguno de los cuales puede eliminarse por absorción directamente en los capilares sanguíneos. Este retorno de proteínas a la sangre desde los espacios intersticiales es una función esencial, sin la cual moriríamos en unas 24 horas.

CANALES LINFÁTICOS DEL CUERPO

Casi todos los tejidos del cuerpo tienen canales linfáticos especiales que drenan el exceso de líquido directamente de los espacios intersticiales. Las excepciones incluyen las porciones superficiales de la piel, el sistema nervioso central, el endomisio de los músculos y los huesos. Sin embargo, incluso estos tejidos tienen canales intersticiales diminutos llamados *prelinfáticos* a través del cual puede fluir el líquido intersticial; este líquido finalmente se vacía en los vasos linfáticos o, en el caso del cerebro, en el líquido cefalorraquídeo y luego directamente de regreso a la sangre.

Básicamente, todos los vasos linfáticos de la parte inferior del cuerpo finalmente se vacían en el *ducto torácico*, que a su vez desemboca en el sistema venoso sanguíneo en la unión de la *izquierda* vena yugular interna y vena subclavia izquierda, como se muestra en **Figura 16-6.**.

La linfa del lado izquierdo de la cabeza, el brazo izquierdo y partes de la región del tórax también ingresa al conducto torácico antes de desembocar en las venas.

La linfa del lado derecho del cuello y la cabeza, el brazo derecho y partes del tórax derecho ingresan al *conducto linfático derecho* (mucho más pequeño que el conducto torácico), que desemboca en el sistema venoso sanguíneo en la unión de la *Derecha* vena subclavia y vena yugular interna.

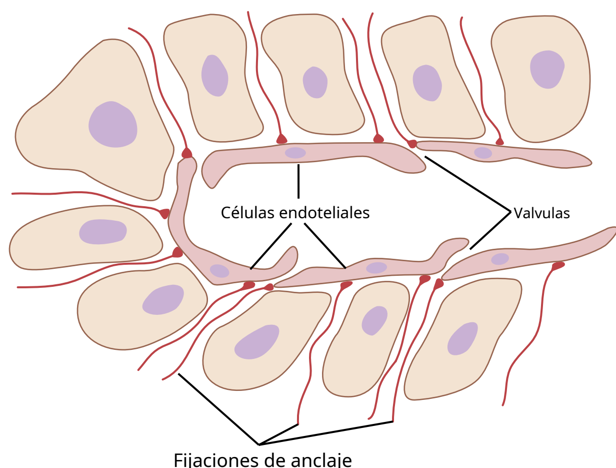


Figura 16-7. Estructura especial de los capilares linfáticos que permite el paso de sustancias de alto peso molecular a la linfa.

Capilares linfáticos terminales y su permeabilidad. La mayor parte del fluido que se filtra del *extremos arteriales* de *capilares sanguíneos* fluye entre las células y finalmente se reabsorbe de nuevo en el *extremos venosos* de El *capilares sanguíneos* pero, en promedio, alrededor de una décima parte del fluido ingresa al *capilares linfáticos* y regresa a la sangre a través del sistema linfático en lugar de a través de los capilares venosos. La cantidad total de toda esta linfa normalmente es de solo 2 a 3 L / día.

El líquido que vuelve a la circulación a través de los linfáticos es de suma importancia porque las sustancias de alto peso molecular, como las proteínas, no pueden ser absorbidas de los tejidos de ninguna otra manera, aunque pueden ingresar a los capilares linfáticos casi sin impedimentos. La razón de este mecanismo es una estructura especial de los capilares linfáticos, demostrada en **Figura 16-7.**. Esta figura muestra las células endoteliales del capilar linfático unidas por *filamentos de anclaje* al tejido conectivo circundante. En las uniones de las células endoteliales adyacentes, el borde de una célula endotelial se superpone al borde de la célula adyacente de tal manera que el borde superpuesto se solapa libremente hacia adentro, formando así una válvula diminuta que se abre hacia el interior del capilar linfático. El líquido intersticial, junto con sus partículas en suspensión, puede empujar la válvula para abrirla y fluir directamente hacia el capilar linfático. Sin embargo, este fluido tiene dificultad para salir del capilar una vez que ha entrado porque cualquier reflujo cierra la válvula de charnela. Por lo tanto, los linfáticos tienen válvulas en las puntas de los capilares linfáticos terminales, así como válvulas a lo largo de sus vasos más grandes, hasta el punto en que se vacían en la circulación sanguínea.

FORMACIÓN DE LA LINFA

La linfa se deriva del líquido intersticial que fluye hacia los vasos linfáticos. Por lo tanto, la linfa, cuando ingresa por primera vez a los linfáticos terminales, tiene casi la misma composición que el líquido intersticial.

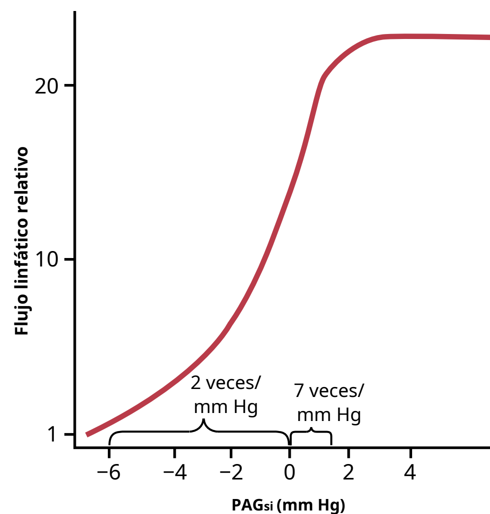


Figura 16-8. Relación entre la presión del líquido intersticial y el flujo linfático en la pata de un perro. Tenga en cuenta que el flujo linfático alcanza un máximo cuando la presión intersticial (P_{si}) se eleva ligeramente por encima de la presión atmosférica (0 mm Hg). (*Cortesía del Dr. Harry Gibson y Dr. Aubrey Taylor.*)

La concentración de proteína en el líquido intersticial de la mayoría de los tejidos promedia alrededor de 2 g / dl, y la concentración de proteína de la linfa que fluye desde estos tejidos está cerca de este valor. La linfa formada en el hígado tiene una concentración de proteínas de hasta 6 g / dl, y la linfa formada en los intestinos tiene una concentración de proteínas de hasta 3 a 4 g / dl. Debido a que aproximadamente dos tercios de toda la linfa normalmente se deriva del hígado y los intestinos, la linfa del conducto torácico, que es una mezcla de linfa de todas las áreas del cuerpo, generalmente tiene una concentración de proteína de 3 a 5 g / dl.

El sistema linfático también es una de las principales vías de absorción de nutrientes del tracto gastrointestinal, especialmente para la absorción de prácticamente todas las grasas en los alimentos, como se analiza en Capítulo 66. Después de una comida rica en grasas, la linfa del conducto torácico a veces contiene entre un 1% y un 2% de grasa.

Finalmente, incluso las partículas grandes, como las bacterias, pueden abrirse camino entre las células endoteliales de los capilares linfáticos y de esta manera ingresar a la linfa. A medida que la linfa atraviesa los ganglios linfáticos, estas partículas se eliminan y destruyen casi por completo, como se explica en Capítulo 34.

TASA DE FLUJO LINFÁTICO

Aproximadamente 100 ml / h de linfa fluyen a través del *ducto torácico* de un ser humano en reposo, y aproximadamente otros 20 ml fluyen hacia la circulación cada hora a través de otros canales, lo que hace un flujo linfático estimado total de aproximadamente 120 ml / ho 2 a 3 L / día.

Efecto de la presión del líquido intersticial sobre el flujo linfático. **Figura 16-8.** muestra el efecto de diferentes niveles de presión hidrostática del líquido intersticial sobre el flujo linfático, medido en animales. Tenga en cuenta que el flujo linfático normal es muy pequeño a presiones de líquido intersticial más negativas que las normales.

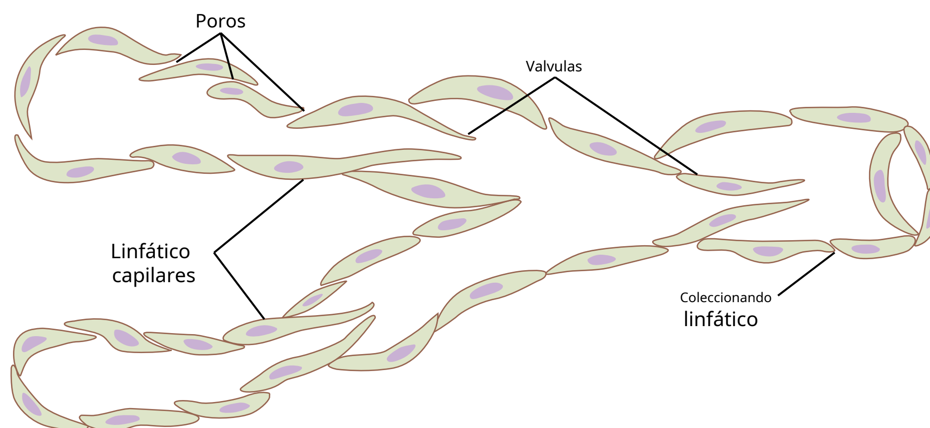


Figura 16-9. Estructura de los capilares linfáticos y un linfático colector, con las válvulas linfáticas también mostradas.

valor de -6 mm Hg. Luego, a medida que la presión aumenta a 0 mm Hg (presión atmosférica), el flujo aumenta más de 20 veces. Por lo tanto, cualquier factor que aumente la presión del líquido intersticial también aumenta el flujo linfático si los vasos linfáticos funcionan normalmente. Dichos factores incluyen los siguientes:

- Presión hidrostática capilar elevada
- Disminución de la presión osmótica coloide plasmática
- Aumento de la presión osmótica coloidal del líquido intersticial
- Mayor permeabilidad de los capilares.

Todos estos factores favorecen el movimiento neto de líquido hacia el intersticio, aumentando así el volumen de líquido intersticial, la presión del líquido intersticial y el flujo linfático, todo al mismo tiempo.

Sin embargo, tenga en cuenta **Figura 16-8.** que cuando la presión hidrostática del líquido intersticial se vuelve 1 o 2 mm Hg mayor que la presión atmosférica (> 0 mm Hg), el flujo linfático no aumenta más a presiones aún más altas. Esto se debe al hecho de que el aumento de la presión del tejido no solo aumenta la entrada de líquido en los capilares linfáticos, sino que también comprime las superficies externas de los vasos linfáticos más grandes, impidiendo así el flujo linfático. A las presiones más altas, estos dos factores se equilibran entre sí, por lo que el flujo linfático alcanza una tasa de flujo máxima. Este caudal máximo está ilustrado por la meseta del nivel superior en **Figura 16-8.**.

La bomba linfática aumenta el flujo linfático. Existen válvulas en todos los canales linfáticos. **Figura 16-9.** muestra válvulas típicas para recolectar linfáticos en los que se vacían los capilares linfáticos.

Los videos de los vasos linfáticos expuestos en animales y en humanos han demostrado que cuando un vaso linfático colector o un vaso linfático más grande se estira con líquido, el músculo liso de la pared del vaso se contrae automáticamente. Además, cada segmento del vaso linfático entre válvulas sucesivas funciona como una bomba automática separada. Es decir, incluso un ligero llenado de un segmento hace que se contraiga y el líquido se bombea a través de la siguiente válvula al siguiente segmento linfático. Este líquido llena el segmento posterior y unos segundos después también se contrae, continuando el proceso a lo largo del vaso linfático hasta que finalmente el líquido se vacía en la circulación sanguínea. En un vaso linfático muy grande, como el torácico conducto, esta bomba linfática puede generar una presión de hasta 50 a 100 mmHg.

Bombeo causado por compresión intermitente externa de los linfáticos. Además del bombeo causado por la contracción intermitente intrínseca de las paredes de los vasos linfáticos, cualquier factor externo que comprima intermitentemente el vaso linfático también puede provocar bombeo. En orden de importancia, dichos factores son los siguientes:

- Contracción de los músculos esqueléticos circundantes
- Movimiento de las partes del cuerpo
- Pulsaciones de arterias adyacentes a los linfáticos
- Compresión de los tejidos por objetos fuera del cuerpo La

bomba linfática se vuelve muy activa durante el ejercicio, a menudo aumentando el flujo linfático de 10 a 30 veces. Por el contrario, durante los períodos de descanso, el flujo linfático es lento (casi nulo).

Bomba Capilar Linfática. El capilar linfático terminal también es capaz de bombear linfa, además del bombeo de los vasos linfáticos más grandes. Como se explicó anteriormente en el capítulo, los filamentos de anclaje en las paredes de los capilares linfáticos se adhieren firmemente a las células del tejido circundante. Por lo tanto, cada vez que el exceso de líquido ingresa al tejido y hace que el tejido se hinche, los filamentos de anclaje tiran de la pared del capilar linfático y el líquido fluye hacia el capilar linfático terminal a través de las uniones entre las células endoteliales. Luego, cuando el tejido se comprime, la presión dentro del capilar aumenta y hace que los bordes superpuestos de las células endoteliales se cierren como válvulas. Por lo tanto, la presión empuja la linfa hacia el interior del linfático colector en lugar de hacia atrás a través de las uniones celulares.

Las células endoteliales de los capilares linfáticos también contienen algunos filamentos contráctiles de actomiosina. En algunos tejidos animales (p. Ej., Un ala de murciélago), se ha observado que estos filamentos causan una contracción rítmica de los capilares linfáticos de la misma forma rítmica que muchos de los vasos sanguíneos pequeños y vasos linfáticos más grandes se contraen. Por lo tanto, es probable que al menos parte del bombeo linfático sea el resultado de la contracción de las células endoteliales de los capilares linfáticos además de la contracción de los linfáticos musculares más grandes.

Resumen de factores que determinan el flujo linfático. De la discusión anterior, se puede ver que los dos factores principales que determinan el flujo linfático son (1) la presión del líquido intersticial y (2) la actividad de la bomba linfática. Por tanto, se puede afirmar que, a grandes rasgos, *la tasa de flujo linfático está determinada por el producto de la presión del líquido intersticial por la actividad de la bomba linfática*.

El sistema linfático juega un papel clave en el control de la concentración, el volumen y la presión de las proteínas del líquido intersticial

Ya está claro que el sistema linfático funciona como un mecanismo de desbordamiento para devolver el exceso de proteínas y el exceso de volumen de líquido de los espacios tisulares a la circulación. Por lo tanto, el sistema linfático también juega un papel central en el control de lo siguiente: (1) concentración de proteínas en los fluidos intersticiales; (2) volumen de líquido intersticial; y (3) presión de fluido intersticial. Aquí hay una explicación de cómo interactúan estos factores.

1. Recuerde que pequeñas cantidades de proteínas se escapan continuamente de los capilares sanguíneos al intersticio. Solo pequeñas cantidades, si las hay, de las proteínas filtradas regresan a la circulación a través de los extremos venosos de los capilares sanguíneos. Por tanto, estas proteínas tienden a acumularse en el líquido intersticial, lo que a su vez aumenta la presión osmótica coloide de los líquidos intersticiales.
2. El aumento de la presión osmótica coloide en el líquido intersticial cambia el equilibrio de fuerzas en las membranas capilares sanguíneas a favor de la filtración del líquido hacia el intersticio. Por lo tanto, en efecto, el líquido se transloca osmóticamente hacia afuera a través de la pared capilar por las proteínas y hacia el intersticio, aumentando así tanto el volumen de líquido intersticial como la presión del líquido intersticial.
3. El aumento de la presión del líquido intersticial aumenta en gran medida la velocidad del flujo linfático, que se lleva el exceso de volumen de líquido intersticial y el exceso de proteína que se ha acumulado en los espacios.

Por lo tanto, una vez que la concentración de proteína en el líquido intersticial alcanza un cierto nivel y provoca aumentos comparables en el volumen y la presión del líquido intersticial, el retorno de proteína y líquido a través del sistema linfático se vuelve lo suficientemente grande como para equilibrar la tasa de fuga de estos al intersticio desde los capilares sanguíneos. Por lo tanto, los valores cuantitativos de todos estos factores alcanzan un estado estacionario y permanecen equilibrados en estos niveles de estado estacionario hasta que algún factor cambie la tasa de fuga de proteínas y líquido de los capilares sanguíneos.

Importancia de la presión negativa del líquido intersticial para mantener unidos los tejidos corporales

Tradicionalmente, se ha asumido que los diferentes tejidos del cuerpo se mantienen unidos en su totalidad por fibras de tejido conectivo. Sin embargo, las fibras del tejido conectivo son muy débiles o incluso están ausentes en muchos lugares del cuerpo, particularmente en los puntos donde los tejidos se deslizan unos sobre otros (p. Ej., La piel se desliza sobre el dorso de la mano o sobre la cara). Sin embargo, incluso en estos lugares, los tejidos se mantienen unidos por la presión negativa del líquido intersticial, que en realidad es un vacío parcial. Cuando los tejidos pierden su presión negativa, el líquido se acumula en los espacios y la condición conocida como *edema* ocurre. Esta condición se discute en Capitulo 25.

Bibliografía

Alitalo K: Vasculatura linfática en enfermedad. Nat Med 17: 1371, 2011.

Chidlow JH Jr, Sessa WC: Caveolae, caveolins y cavins: control complejo de la señalización celular y la inflamación. Cardiovasc Res 86: 219, 2010.

Dejana E: Uniones entre células endoteliales: felices juntas. Nat Rev Mol Cell Biol 5: 261, 2004.

Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, et. al: La microcirculación humana: regulación del flujo y más allá. Circ Res 118: 157, 2016. Guyton

AC: Presión del fluido intersticial: II. Curvas de presión-volumen del espacio intersticial. Circ Res 16: 452, 1965.

Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Presión del fluido intersticial. Physiol Rev 51: 527, 1971.

Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, Bellien J, et al: Estructura y función del endotelio en la salud y enfermedad renal. Nat Rev Nephrol 15:87, 2019.

Komarova YA, Kruse K, Mehta D, Malik AB: interacciones de proteínas en las uniones endoteliales y mecanismos de señalización que regulan la permeabilidad endotelial. Circ Res 120: 179, 2017.

Mehta D, Malik AB: Mecanismos de señalización que regulan la permeabilidad endotelial. Physiol Rev 86: 279, 2006.

Michel CC, Curry FE: Permeabilidad microvascular. Physiol Rev 79: 703, 1999.

Oliver G: desarrollo de la vasculatura linfática. Nat Rev Immunol 4:35, 2004.

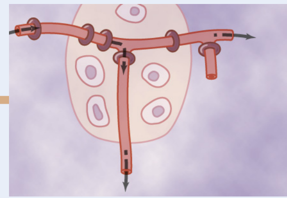
Parker JC: conductancia hidráulica de fenotipos endoteliales pulmonares y factores de seguridad de Starling contra el edema. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 292: L378, 2007.

Potente M, Mäkinen T: Heterogeneidad vascular y especialización en desarrollo y enfermedad. Nat Rev Mol Cell Biol 18: 477, 2017.

Predescu SA, Predescu DN, Malik AB: Determinantes moleculares de la transcitosis endotelial y su papel en la permeabilidad endotelial. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 293: L823, 2007.

Townsley MI: Estructura y composición de arterias, capilares y venas pulmonares. Compr Physiol 2: 675, 2012

Wiig H, Swartz MA: Fluido intersticial y formación y transporte linfático: regulación fisiológica y roles en la inflamación y el cáncer. Physiol Rev 92: 1005, 2012.



CAPÍTULO 17

Control local y humoral del tejido

El flujo de sangre

CONTROL LOCAL DEL FLUJO SANGUÍNEO EN RESPUESTA A LAS NECESIDADES DE TEJIDOS

Un principio fundamental de la función circulatoria es que la mayoría de los tejidos tienen la capacidad de controlar su propio flujo sanguíneo local en proporción a sus necesidades metabólicas específicas. Algunas de las necesidades específicas de los tejidos para el flujo sanguíneo incluyen las siguientes:

1. Entrega de oxígeno a los tejidos
2. Entrega de otros nutrientes como glucosa, aminoácidos y ácidos grasos
3. Eliminación de dióxido de carbono de los tejidos.
4. Eliminación de iones de hidrógeno de los tejidos.
5. Mantenimiento de concentraciones adecuadas de iones en los tejidos.
6. Transporte de diversas hormonas y otras sustancias a los diferentes tejidos.

Ciertos órganos tienen requisitos especiales. Por ejemplo, el flujo de sangre a la piel determina la pérdida de calor del cuerpo y, de esta manera, ayuda a controlar la temperatura corporal. Además, el suministro de cantidades adecuadas de plasma sanguíneo a los riñones permite que los riñones filtren y excreten los productos de desecho del cuerpo y regulen los volúmenes y electrolitos de fluidos corporales.

Veremos que estos factores ejercen grados extremos de control del flujo sanguíneo local y que los diferentes tejidos otorgan diferentes niveles de importancia a estos factores en el control del flujo sanguíneo.

Variaciones en el flujo sanguíneo en diferentes tejidos y órganos. Tenga en cuenta los grandes flujos de sangre que se enumeran en **Tabla 17-1** para algunos órganos, por ejemplo, varios cientos de mililitros por minuto por 100 gramos de tejido de la glándula tiroides o suprarrenal y un flujo sanguíneo total de 1350 ml / min en el hígado, que es 95 ml / min / 100 g de tejido hepático.

También tenga en cuenta el flujo sanguíneo extremadamente grande a través de los riñones: 1100 ml / min. Esta cantidad extrema de flujo es necesaria para que los riñones realicen su función de limpiar la sangre de productos de desecho y regular la composición de los fluidos corporales con precisión.

Por el contrario, lo más sorprendente es el bajo flujo sanguíneo a todos los *inactivo* músculos del cuerpo, sólo un total de 750 ml / min, aunque los músculos constituyen entre el 30% y el 40% de la masa corporal total. En el estado de reposo, el La actividad metabólica de los músculos es baja, al igual que el flujo sanguíneo: solo 4 ml / min / 100 g. Sin embargo, durante el ejercicio intenso, la actividad metabólica muscular puede aumentar más de 60 veces y el flujo sanguíneo hasta 20 veces, aumentando hasta 16.000 ml / min en el lecho vascular muscular total del cuerpo (o 80 ml / min / 100 g de músculo).

Importancia del control del flujo sanguíneo por los tejidos locales. Podría plantearse la siguiente pregunta: ¿Por qué no proporcionar continuamente un flujo sanguíneo muy grande a través de cada tejido del cuerpo que siempre sería suficiente para satisfacer las necesidades del tejido, independientemente de si la actividad del tejido es pequeña o grande? La respuesta es igualmente simple; tal mecanismo requeriría muchas veces más flujo sanguíneo del que el corazón puede bombear.

Los experimentos han demostrado que el flujo sanguíneo a cada tejido generalmente está regulado al nivel mínimo que satisfará los requisitos del tejido, ni más ni menos. Por ejemplo, en los tejidos para los que el requisito más importante es el suministro de oxígeno, el flujo sanguíneo siempre se controla a un nivel solo ligeramente superior al requerido para mantener la oxigenación total del tejido, pero no más. Al controlar el flujo sanguíneo local de una manera tan exacta, los tejidos casi nunca experimentan una deficiencia nutricional de oxígeno y la carga de trabajo del corazón se mantiene al mínimo.

MECANISMOS DE CONTROL DEL FLUJO SANGUÍNEO

El control del flujo sanguíneo local se puede dividir en dos fases, control agudo y control a largo plazo. *Control agudo* se logra mediante cambios rápidos en la vasodilatación o vasoconstricción local de las arteriolas, metarteriolas y esfínteres precapilares que ocurren en segundos o minutos para proporcionar un mantenimiento rápido del flujo sanguíneo tisular local apropiado. *Control a largo plazo* significa cambios lentos y controlados en el flujo durante un período de días, semanas o incluso meses. En general, estos cambios a largo plazo proporcionan un control aún mejor del flujo en proporción a las necesidades de los tejidos. Estos cambios se producen como resultado de un aumento o disminución del tamaño físico y la cantidad de vasos sanguíneos que irrigan los tejidos.

Tabla 17-1 Flujo sanguíneo a diferentes órganos y tejidos En condiciones basales

	Porcentaje de cardíaco Producción	**ml / min**	**ml / min / 100 g de tejido Peso**
Cerebro	14	700	50
Corazón	4	200	70
Bronquios	2	100	25
Riñones	22	1100	360
Hígado	27	1350	95
• Portal	(21)	(1050)	
• Arterial	(6)	(300)	
Músculo (inactivo estado)	15	750	4
Hueso	5	250	3
Piel (fresca clima)	6	300	3
Glándula tiroides	1	50	160
Glándulas suprarrenales	0,5	25	300
Otros tejidos	3,5	175	1.3
Total	100,0	5000	

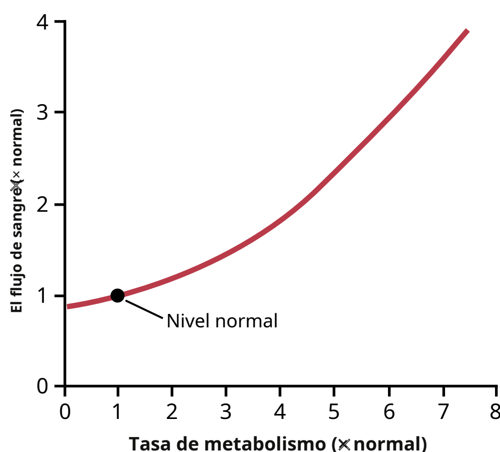


Figura 17-1. Efecto del aumento de la tasa de metabolismo sobre el flujo sanguíneo tisular.

CONTROL AGUDO DEL FLUJO SANGUÍNEO LOCAL

Los aumentos en el metabolismo tisular aumentan el flujo sanguíneo tisular

Figura 17-1 muestra el efecto agudo aproximado sobre el flujo sanguíneo de aumentar la tasa de metabolismo en un tejido local, como en un músculo esquelético. Tenga en cuenta que un aumento en el metabolismo hasta ocho veces más normal aumenta el flujo sanguíneo de forma aguda cerca de cuatro veces.

La disponibilidad reducida de oxígeno aumenta el flujo sanguíneo tisular. Uno de los nutrientes metabólicos más necesarios es el oxígeno. Siempre que la disponibilidad de oxígeno para

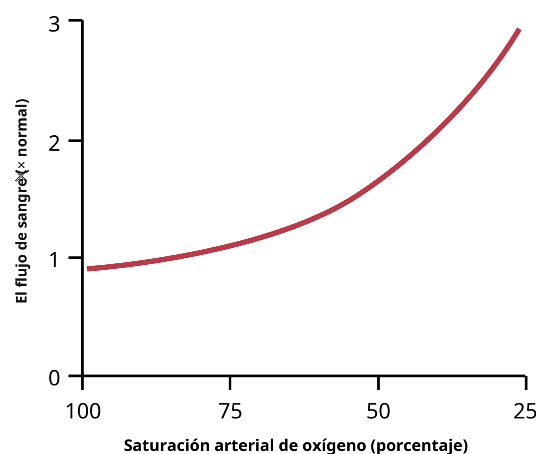


Figura 17-2. Efecto de la disminución de la saturación de oxígeno arterial sobre el flujo sanguíneo a través de una pata de perro aislada.

los tejidos disminuyen, como durante lo siguiente: (1) a gran altura en la cima de una montaña alta; (2) en neumonía; (3) en la intoxicación por monóxido de carbono (que envenena la capacidad de la hemoglobina para transportar oxígeno); o (4) en la intoxicación por cianuro (que envenena la capacidad de los tejidos para utilizar oxígeno), el flujo sanguíneo a través de los tejidos aumenta notablemente.**Figura 17-2** muestra que a medida que la saturación de oxígeno arterial disminuye hasta aproximadamente un 25% de lo normal, el flujo sanguíneo a través de una pierna aislada aumenta aproximadamente tres veces; es decir, el flujo sanguíneo aumenta casi lo suficiente, pero no lo suficiente, para compensar la cantidad disminuida de oxígeno en la sangre, manteniendo así casi un suministro relativamente constante de oxígeno a los tejidos.

La intoxicación total por cianuro del uso de oxígeno por parte de un área de tejido local puede hacer que el flujo sanguíneo local aumente hasta siete veces, lo que demuestra el efecto extremo de la deficiencia de oxígeno para aumentar el flujo sanguíneo. Los mecanismos por los cuales los cambios en el metabolismo tisular o la disponibilidad de oxígeno alteran el flujo sanguíneo tisular no se comprenden completamente, pero se han propuesto dos teorías principales:*teoría vasodilatadora* y el *teoría de la demanda de oxígeno.*

Teoría de los vasodilatadores para la regulación del flujo sanguíneo local agudo: posible papel especial de la adenosina. De acuerdo con la teoría de los vasodilatadores, cuanto mayor es la tasa de metabolismo o menor es la disponibilidad de oxígeno u otros nutrientes para un tejido, mayor es la tasa de formación de *sustancias vasodilatadoras* en las células del tejido. Se cree que las sustancias vasodilatadoras se difunden a través de los tejidos hasta los esfínteres precapilares, las metarteriolas y las arteriolas para causar dilatación. Algunas de las diferentes sustancias vasodilatadoras que se han sugerido son*adenosina, dióxido de carbono, compuestos de fosfato de adenosina, histamina, iones de potasio,* y *iones de hidrógeno.*

Las sustancias vasodilatadoras pueden liberarse del tejido en respuesta a la deficiencia de oxígeno. Por ejemplo, los experimentos han demostrado que la disminución de la disponibilidad de oxígeno puede provocar la liberación de adenosina y ácido láctico (que contienen iones de hidrógeno) en los espacios entre las células del tejido; estas sustancias luego causan vasodilatación aguda intensa

y por lo tanto son responsables, o parcialmente responsables, de la regulación del flujo sanguíneo local. Otras sustancias vasodilatadoras, como el dióxido de carbono, el ácido láctico y los iones de potasio, también tienden a aumentar en los tejidos cuando se reduce el flujo sanguíneo y el metabolismo celular continúa al mismo ritmo, o cuando el metabolismo celular aumenta repentinamente. Un aumento en la concentración de metabolitos vasodilatadores provoca vasodilatación de las arteriolas, aumentando así el flujo sanguíneo tisular y devolviendo la concentración tisular de los metabolitos hacia la normalidad.

Muchos fisiólogos creen que *adenosina* es un vasodilatador local importante para controlar el flujo sanguíneo local. Por ejemplo, las células del músculo cardíaco liberan cantidades diminutas de adenosina cuando el flujo sanguíneo coronario se vuelve demasiado pequeño, y esta liberación de adenosina provoca una vasodilatación local suficiente en el corazón para que el flujo sanguíneo coronario vuelva a la normalidad. Además, siempre que el corazón se vuelve más activo de lo normal, el metabolismo del corazón aumenta, lo que provoca una mayor utilización de oxígeno, seguida de (1) una disminución de la concentración de oxígeno en las células del músculo cardíaco con (2) la consiguiente degradación del trifosfato de adenosina (ATP), que (3) aumenta la liberación de adenosina. Se cree que gran parte de esta adenosina se escapa de las células del músculo cardíaco para causar vasodilatación coronaria, lo que aumenta el flujo sanguíneo coronario para suplir las mayores demandas de nutrientes del corazón activo.

Aunque la evidencia de la investigación es menos clara, muchos fisiólogos también han sugerido que el mismo mecanismo de adenosina es un controlador importante del flujo sanguíneo en el músculo esquelético y muchos otros tejidos, así como en el corazón. Sin embargo, ha sido difícil probar que se formen cantidades suficientes de cualquier sustancia vasodilatadora individual, incluida la adenosina, en los tejidos para provocar todo el aumento medido del flujo sanguíneo. Es probable que una combinación de varios vasodilatadores diferentes liberados por los tejidos contribuya a la regulación del flujo sanguíneo.

Teoría de la demanda de oxígeno para el control del flujo sanguíneo local. Aunque la teoría de los vasodilatadores es ampliamente aceptada, varios hechos críticos han hecho que otros fisiólogos favorezcan otra teoría, que se puede llamar la *teoría de la demanda de oxígeno* o, más exactamente, el *teoría de la demanda de nutrientes* (porque intervienen otros nutrientes además del oxígeno). El oxígeno es uno de los nutrientes metabólicos necesarios para provocar la contracción de los músculos vasculares, además de otros nutrientes necesarios. Por lo tanto, en ausencia de oxígeno adecuado, es razonable creer que los vasos sanguíneos se relajarían y, por lo tanto, se dilatarían. Además, el aumento de la utilización de oxígeno en los tejidos como resultado del aumento del metabolismo podría, en teoría, disminuir la disponibilidad de oxígeno para las fibras musculares lisas en los vasos sanguíneos locales, provocando vasodilatación local.

Un mecanismo por el cual la disponibilidad de oxígeno podría operar se muestra en **Figura 17-3.**. Esta figura muestra una unidad vascular tisular, que consta de una metarteriola con un solo capilar de brazo lateral y su tejido circundante. En el origen del capilar hay un*esfínter precapilar* y alrededor

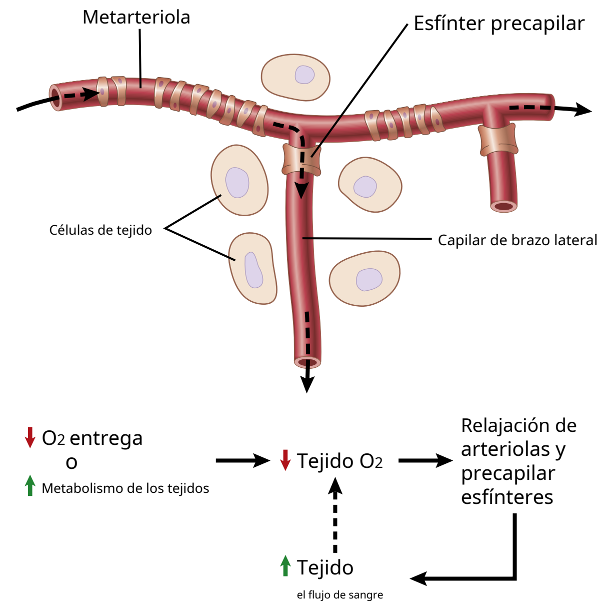


Figura 17-3. Diagrama de un área de unidad de tejido para una explicación del control de retroalimentación local aguda del flujo sanguíneo, que muestra un *metarteriola* pasando a través del tejido y un *capilar del brazo lateral* con su *esfínter precapilar* para controlar el flujo sanguíneo capilar.

las metarteriolas son varias otras fibras musculares lisas. Al observar un tejido de este tipo bajo un microscopio, los esfínteres precapilares normalmente están completamente abiertos o completamente cerrados. El número de esfínteres precapilares que están abiertos en un momento dado es aproximadamente proporcional a los requisitos del tejido para la nutrición. Los esfínteres precapilares y las metarteriolas se abren y cierran cíclicamente varias veces por minuto, siendo la duración de las fases abiertas proporcional a las necesidades metabólicas de oxígeno de los tejidos. La apertura y cierre cíclicos se llama *vasomoción*.

Debido a que el músculo liso requiere oxígeno para permanecer contraído, se podría suponer que la fuerza de contracción de los esfínteres aumentaría con un aumento en la concentración de oxígeno. En consecuencia, cuando la concentración de oxígeno en el tejido se eleva por encima de un cierto nivel, los esfínteres precapilar y metarteriola presumiblemente se cerrarán hasta que las células del tejido consuman el exceso de oxígeno. Sin embargo, cuando el exceso de oxígeno desaparece y la concentración de oxígeno desciende lo suficiente, los esfínteres se abren una vez más para comenzar el ciclo nuevamente.

Por tanto, sobre la base de los datos disponibles, el *teoría de la sustancia vasodilatadora* o *teoría de la demanda de oxígeno* podría explicar la regulación aguda del flujo sanguíneo local en respuesta a las necesidades metabólicas de los tejidos. Probablemente sea una combinación de los dos mecanismos.

Posible papel de otros nutrientes además del oxígeno en el control del flujo sanguíneo local. En condiciones especiales, se ha demostrado que la falta de glucosa en la sangre de perfusión puede causar vasodilatación tisular local. También es posible que este mismo efecto se produzca cuando otros nutrientes, como los aminoácidos o los ácidos grasos, sean deficientes, aunque

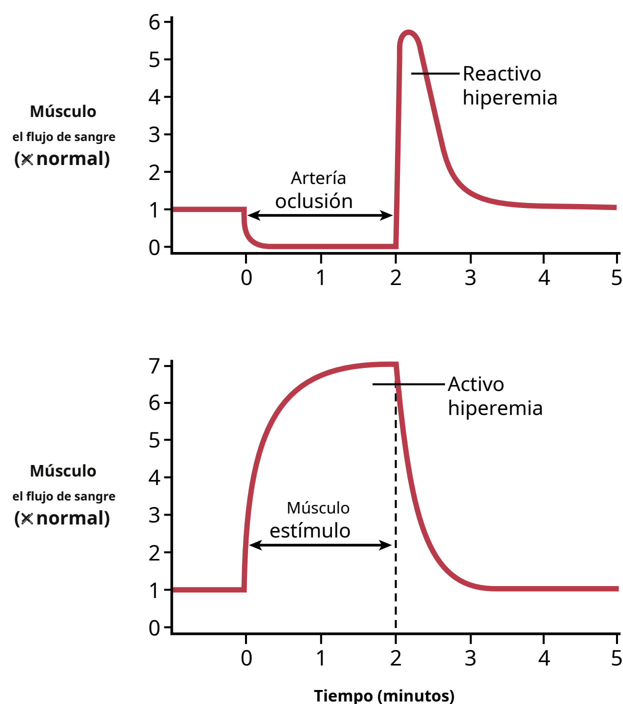


Figura 17-4. *Hiperemia reactiva* en un tejido después de la oclusión temporal de la arteria que irriga el flujo sanguíneo y *hiperemia activa* después del aumento de la actividad metabólica de los tejidos.

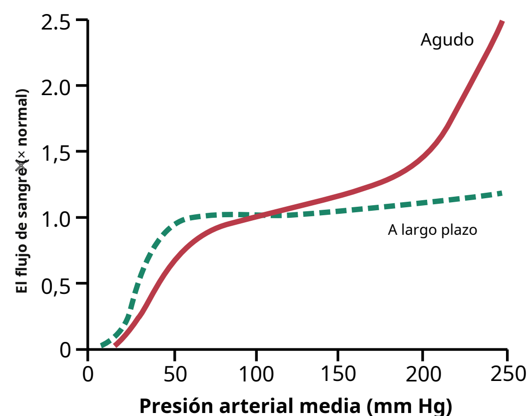


Figura 17-5. Efecto de diferentes niveles de presión arterial sobre el flujo sanguíneo a través de un músculo. los*curva roja continua* muestra el efecto si la presión arterial se eleva durante un período de unos minutos. los*curva verde discontinua* muestra el efecto si la presión arterial se eleva lentamente durante muchas semanas.

esto todavía es incierto. Además, la vasodilatación ocurre en la enfermedad por deficiencia de vitaminas.*beriberi*, en el que el paciente tiene deficiencias de las sustancias de vitamina B *tiamina, niacina*, y *riboflavina.* En esta enfermedad, el flujo sanguíneo vascular periférico en casi todas partes del cuerpo a menudo se duplica o triplica. Debido a que todas estas vitaminas son necesarias para la fosforilación inducida por oxígeno, que es necesaria para producir ATP en las células de los tejidos, se puede comprender cómo la deficiencia de estas vitaminas puede conducir a una disminución de la capacidad contráctil del músculo liso y, por lo tanto, también a la vasodilatación local.

Ejemplos especiales de control metabólico agudo del flujo sanguíneo local

Los mecanismos que hemos descrito hasta ahora para el control del flujo sanguíneo local se denominan *mecanismos metabólicos* porque todos funcionan en respuesta a las necesidades metabólicas de los tejidos. Dos ejemplos especiales adicionales de control metabólico del flujo sanguíneo local son *hiperemia reactiva* y *hiperemia activa* (**Figura 17-4.**).

La hiperemia reactiva ocurre después de que el suministro de sangre al tejido se bloquea durante un período breve. Cuando el suministro de sangre a un tejido se bloquea durante unos segundos hasta 1 hora o más y luego se desbloquea, el flujo sanguíneo a través del tejido generalmente aumenta inmediatamente a cuatro o siete veces lo normal. Este aumento del flujo continuará durante unos segundos si el bloqueo ha durado solo unos segundos, pero a veces continúa durante muchas horas si el flujo sanguíneo se ha detenido durante una hora o más. Este fenómeno se llama*hiperemia reactiva.*

La hiperemia reactiva es otra manifestación del mecanismo de regulación del flujo sanguíneo metabólico local, es decir, la falta de flujo pone en movimiento todos los factores que causan vasodilatación. Después de períodos cortos de oclusión vascular, el flujo sanguíneo adicional durante la fase de hiperemia reactiva dura lo suficiente para compensar casi exactamente el déficit de oxígeno tisular que se ha acumulado durante el período de oclusión. Este mecanismo enfatiza la estrecha conexión entre la regulación del flujo sanguíneo local y el suministro de oxígeno y otros nutrientes a los tejidos.

La hiperemia activa se produce cuando aumenta la tasa metabólica tisular. Cuando un tejido se vuelve muy activo, como un músculo en ejercicio, una glándula gastrointestinal durante un período de hipersecreción, o incluso el cerebro durante un aumento de la actividad mental, la velocidad del flujo sanguíneo a través del tejido aumenta (ver **Figura 17-4.**). El aumento del metabolismo local hace que las células devoren rápidamente los nutrientes del líquido tisular y liberen grandes cantidades de sustancias vasodilatadoras. El resultado es la dilatación de los vasos sanguíneos locales y un aumento del flujo sanguíneo local. De esta manera, el tejido activo recibe los nutrientes adicionales necesarios para mantener su nuevo nivel de función. Como se señaló anteriormente, la hiperemia activa en el músculo esquelético puede aumentar el flujo sanguíneo del músculo local hasta 20 veces durante el ejercicio intenso.

Autorregulación del flujo sanguíneo durante cambios en la presión arterial: mecanismos metabólicos y miogénicos

En cualquier tejido del cuerpo, un rápido aumento de la presión arterial provoca un aumento inmediato del flujo sanguíneo. Sin embargo, en menos de 1 minuto, el flujo sanguíneo en la mayoría de los tejidos vuelve casi al nivel normal, aunque la presión arterial se mantiene elevada. Este retorno del flujo hacia la normalidad se llama *autorregulación.* Después de que ha ocurrido la autorregulación, el flujo sanguíneo local en la mayoría de los tejidos estará relacionado con la presión arterial aproximadamente de acuerdo con la curva aguda sólida en **Figura 17-5.**. Tenga en cuenta que entre

presiones arteriales de alrededor de 70 y 175 mm Hg, el flujo sanguíneo aumenta sólo entre un 20% y un 30%, aunque la presión arterial aumenta un 150%. En algunos tejidos, como el cerebro y el corazón, esta autorregulación es aún más precisa.

Durante casi un siglo, se han propuesto dos puntos de vista para explicar este mecanismo de autorregulación agudo. Se les ha llamado teoría metabólica y teoría miogénica.

los *teoría metabólica* puede entenderse fácilmente aplicando los principios básicos de la regulación del flujo sanguíneo local discutidos en secciones anteriores. Por lo tanto, cuando la presión arterial se vuelve demasiado alta, el exceso de flujo proporciona demasiado oxígeno y muchos otros nutrientes a los tejidos y elimina los vasodilatadores liberados por los tejidos. Estos nutrientes (especialmente oxígeno) y la disminución de los niveles tisulares de vasodilatadores hacen que los vasos sanguíneos se contraigan y devuelvan el flujo casi a la normalidad, a pesar del aumento de presión.

los *teoría miogénica*, sin embargo, sugiere que otro El mecanismo no relacionado con el metabolismo tisular explica el fenómeno de la autorregulación. Esta teoría se basa en la observación de que un estiramiento repentino de pequeños vasos sanguíneos hace que el músculo liso de la pared del vaso se contraiga. Por lo tanto, se ha propuesto que cuando la presión arterial alta estira el vaso, se produce una constricción vascular reactiva, lo que reduce el flujo sanguíneo casi hasta la normalidad. Por el contrario, a presiones bajas, el grado de estiramiento del vaso es menor, por lo que el músculo liso se relaja, lo que reduce la resistencia vascular y ayuda a que el flujo vuelva a la normalidad.

La respuesta miogénica es inherente al músculo liso vascular y puede ocurrir en ausencia de influencias neuronales u hormonales. Es más pronunciado en las arteriolas, pero también se puede observar en arterias, vénulas, venas e incluso vasos linfáticos. La contracción miogénica se inicia por*despolarización vascular inducida por estiramiento*, que luego aumenta rápidamente la entrada de iones de calcio desde el líquido extracelular a las células, lo que hace que se contraigan. Los cambios en la presión vascular también pueden abrir o cerrar otros canales iónicos que influyen en la contracción vascular. Los mecanismos precisos por los que los cambios de presión provocan la apertura o el cierre de los canales iónicos vasculares aún son inciertos, pero es probable que impliquen efectos mecánicos de la presión sobre las proteínas extracelulares que están unidas a los elementos del citoesqueleto de la pared vascular oa los propios canales iónicos.

El mecanismo miogénico parece ser importante para prevenir el estiramiento excesivo de los vasos sanguíneos cuando aumenta la presión arterial. Sin embargo, el papel del mecanismo miogénico en la regulación del flujo sanguíneo no está claro porque este mecanismo sensor de presión no puede detectar cambios en el flujo sanguíneo en el tejido directamente. Los factores metabólicos parecen anular el mecanismo miogénico en circunstancias en las que las demandas metabólicas de los tejidos aumentan significativamente, como durante el ejercicio muscular vigoroso, que provoca aumentos drásticos en el flujo sanguíneo del músculo esquelético.

Mecanismos especiales para el control agudo del flujo sanguíneo en tejidos específicos

Aunque los mecanismos generales para el control del flujo sanguíneo local discutidos hasta ahora están presentes en casi todos los tejidos del cuerpo, en unas pocas áreas especiales operan mecanismos claramente diferentes. Todos los mecanismos se discuten a lo largo de este texto en relación con órganos específicos, pero dos mecanismos notables son los siguientes:

1. En el *riñones*, el control del flujo sanguíneo se confiere significativamente a un mecanismo llamado *retroalimentación tubuloglomerular*, en el que la composición del líquido en el túbulo distal temprano es detectada por una estructura epitelial del túbulo distal, llamado el*macula densa.* Esta estructura se encuentra donde el túbulo distal se encuentra adyacente a las arteriolas aferentes y eferentes en la nefrona. *aparato yuxtaglomerular.* Cuando se filtra demasiado líquido de la sangre a través del glomérulo al sistema tubular, las señales de retroalimentación de la mácula densa provocan la constricción de las arteriolas aferentes, lo que reduce el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular hasta casi la normalidad. Los detalles de este mecanismo se discuten en

   Capitulo 27.
2. En el *cerebro*Además del control del flujo sanguíneo mediante la concentración de oxígeno en los tejidos, las concentraciones de dióxido de carbono e iones de hidrógeno desempeñan un papel destacado. Un aumento de una de estas sustancias o de ambas dilata los vasos cerebrales y permite la eliminación rápida del exceso de dióxido de carbono o iones de hidrógeno de los tejidos cerebrales. Este mecanismo es importante porque el*El nivel de excitabilidad del cerebro depende en gran medida del control exacto tanto de la concentración de dióxido de carbono como de la concentración de iones de hidrógeno.* Este mecanismo especial para el control del flujo sanguíneo cerebral se presenta en Capítulo 62.
3. En el *piel*, el control del flujo sanguíneo está estrechamente relacionado con la regulación de la temperatura corporal. El flujo cutáneo y subcutáneo regula la pérdida de calor del cuerpo midiendo el flujo de calor desde el núcleo hasta la superficie del cuerpo, donde el calor se pierde al medio ambiente. El flujo sanguíneo cutáneo está controlado en gran medida por el sistema nervioso central a través de los nervios simpáticos, como se describe enCapítulo 74. Aunque el flujo sanguíneo de la piel es solo de aproximadamente 3 ml / min / 100 g de tejido en clima frío, pueden ocurrir grandes cambios de ese valor según sea necesario. Cuando los seres humanos están expuestos al calentamiento corporal, el flujo sanguíneo de la piel puede aumentar considerablemente, hasta*De 7 a 8 l / min* para todo el cuerpo. Cuando la temperatura corporal se reduce, el flujo sanguíneo de la piel disminuye, cayendo apenas por encima de cero a temperaturas muy bajas. Incluso con vasoconstricción severa, el flujo sanguíneo cutáneo suele ser lo suficientemente grande como para satisfacer las demandas metabólicas básicas de la piel.

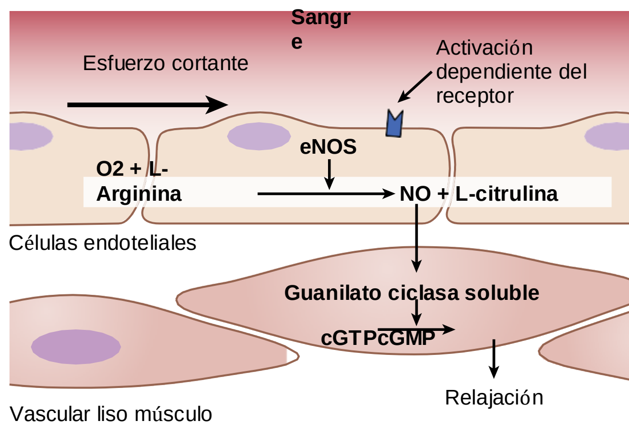


Figura 17-6. La enzima óxido nítrico sintasa (eNOS) en las células endoteliales sintetiza óxido nítrico (NO) a partir de arginina y oxígeno. El NO activa las guanilato ciclasas solubles en las células del músculo liso vascular, lo que da como resultado la conversión de guanosina trifosfato cíclico (cGTP) en guanosina monofosfato cíclico (cGMP), que en última instancia provoca la formación de vasos sanguíneos.sels para relajarse.

Control del flujo sanguíneo tisular: factores de constricción o relajación derivados del endotelio

los Las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos sintetizan varias sustancias que, cuando se liberan, pueden afectar el grado de relajación o contracción de la pared vascular. Para muchos de estos relajantes o reconstructivos derivados del endoteliofactores más estrictos, los roles fisiológicos apenas comienzan a entenderse.

El óxido nítrico es un vasodilatador liberado de células endoteliales sanas. El más importante de los factores relajantes derivados del endotelio es el óxido nítrico (NO), un gas lipofílico que se libera de las células endoteliales en respuesta a una variedad de estímulos químicos y físicos. Las enzimas de óxido nítrico sintasa (eNOS) derivadas del endotelio sintetizan NO a partir de arginina y oxígeno y por reducción de nitrato inorgánico. Después de difundirse fuera de la célula endotelial, el NO tiene una vida media en la sangre de sólo unos 6 segundos y actúa principalmente en los tejidos locales, donde se libera. El NO activa las guanilato ciclasas solubles en las células del músculo liso vascular (**Figura 17-6.**), resultando en la conversión de guanosina trifosfato cíclico (cGTP) a guanosina monofosfato cíclico (cGMP) y activación de la proteína quinasa dependiente de cGMP (PKG), que tiene varias acciones que hacen que los vasos sanguíneos se relajen.

El flujo de sangre a través de las arterias y arteriolas provoca un esfuerzo cortante en las células endoteliales debido al arrastre viscoso de la sangre contra las paredes vasculares. Este estrés contorsiona las células endoteliales en la dirección del flujo y provoca un aumento significativo en la liberación de NO. Entonces, el NO relaja los vasos sanguíneos, afortunadamente, porque los mecanismos metabólicos locales para controlar el flujo sanguíneo tisular dilatan principalmente las arterias y arteriolas muy pequeñas de cada tejido. Sin embargo, cuando aumenta el flujo sanguíneo a través de una porción microvascular de la circulación, esta acción estimula secundariamente la liberación de NO de vasos más grandes como resultado del aumento de flujo y esfuerzo cortante en estos vasos. El NO liberado aumenta los diámetros de los vasos sanguíneos ascendentes más grandes siempre que el flujo sanguíneo microvascular aumenta aguas abajo. Sin tal respuesta, la eficacia del control del flujo sanguíneo local se vería disminuida porque una parte significativa de la resistencia al flujo sanguíneo se encuentra en las pequeñas arterias aguas arriba.

La síntesis y liberación de NO de las células endoteliales también son estimuladas por algunos vasoconstrictores, como la angio-tensina II, que se unen a receptores específicos en las células endoteliales. El aumento de la liberación de NO protege contra la vasoconstricción excesiva.

Cuando las células endoteliales se dañan por hipertensión crónica o aterosclerosis, la síntesis de NO alterada puede contribuir a una vasoconstricción excesiva y al empeoramiento de la hipertensión y daño endotelial. Si no se trata, esto eventualmente puede causar lesiones vasculares y daño a tejidos vulnerables como el corazón, los riñones y el cerebro.

Incluso antes de que se descubriera el NO, los médicos usaban nitroglicerina, nitrato de amilo y otros derivados de nitrato para tratar a pacientes que tenían angina de pecho, es decir, dolor de pecho severo causado por isquemia del músculo cardíaco. Estos medicamentos, cuando se descomponen químicamente, liberan NO y provocan la dilatación de los vasos sanguíneos en todo el cuerpo, incluidos los vasos sanguíneos coronarios.

Otras aplicaciones importantes de la fisiología y farmacología del NO son el desarrollo y uso clínico de fármacos (p. ej., sildenafil) que inhiben la fosfodiesterasa-5 específica de cGMP (PDE-5), una enzima que degrada el cGMP. Al prevenir la degradación de cGMP, los inhibidores de PDE-5 prolongan eficazmente las acciones del NO para causar vasodilatación. El uso clínico principal de los inhibidores de la PDE-5 es para tratar la disfunción eréctil. La erección del pene es causada por impulsos nerviosos parasimpáticos a través de los nervios pélvicos hasta el pene, donde se liberan los neurotransmisores acetilcolina y NO. Al prevenir la degradación del NO, los inhibidores de la PDE-5 mejoran la dilatación de los vasos sanguíneos del pene y ayudan a la erección, como se describe en el capítulo 81.

La endotelina es un potente vasoconstrictor liberado del endotelio dañado. Las células endoteliales también liberan sustancias vasoconstrictoras. El más importante de ellos es la endotelina, un péptido grande de 27 aminoácidos que requiere solo cantidades mínimas (nanogramos) para causar una vasoconstricción poderosa. Esta sustancia está presente en las células endoteliales de todos o la mayoría de los vasos sanguíneos, pero aumenta considerablemente cuando los vasos se lesionan. El estímulo habitual para la liberación es el daño del endotelio, como el que se produce al aplastar los tejidos o al inyectar una sustancia química traumática en el vaso sanguíneo. Después de un daño severo de los vasos sanguíneos, la liberación local de endotelina y la vasoconstricción subsiguiente ayudan a prevenir el sangrado extenso de arterias de hasta 5 milímetros de diámetro que podrían haberse abierto por aplastamiento.

También se cree que el aumento de la liberación de endotelina contribuye a la vasoconstricción cuando el endotelio está

dañado por la hipertensión. Se han utilizado fármacos que bloquean los receptores de endotelina para tratar la hipertensión pulmonar.*sion* pero generalmente no se han utilizado para reducir la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial sistémica.

REGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO A LARGO PLAZO

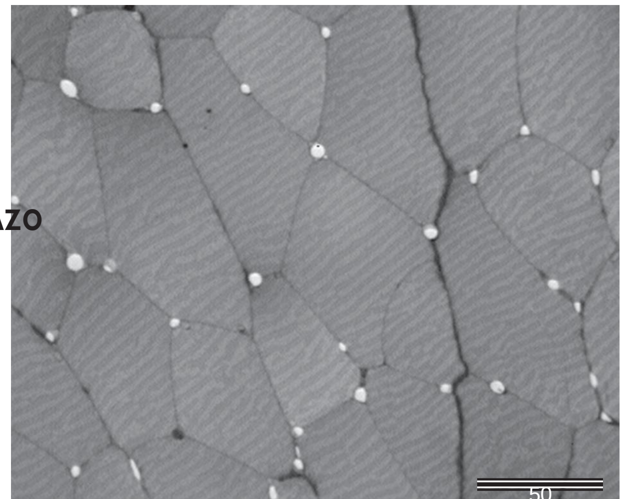
Hasta ahora, la mayoría de los mecanismos para la regulación del flujo sanguíneo local que hemos discutido actúan dentro de unos pocos segundos a unos minutos después de que las condiciones de los tejidos locales hayan cambiado. Sin embargo, incluso después de la activación completa de estos mecanismos agudos, el flujo sanguíneo generalmente se ajusta solo alrededor de las tres cuartas partes del camino a los requisitos adicionales exactos de los tejidos. Por ejemplo, cuando el arte-
La presión rial aumenta repentinamente de 100 a 150 mm Hg, el flujo sanguíneo aumenta casi instantáneamente, por sobre 100%. Luego, dentro de 30 segundos a 2 minutos, elel flujo vuelve a disminuir hasta aproximadamente un 10% a un 15% por encima del valor de control original. Este ejemplo ilustra la rapidez de los mecanismos agudos para la regulación del flujo sanguíneo local, pero también demuestra que la regulación aún es incompleta porque en algunos tejidos queda un exceso de flujo sanguíneo del 10% al 15%.

Sin embargo, durante un período de horas, días y semanas, se desarrolla un tipo a largo plazo de regulación del flujo sanguíneo local además del control agudo. Esta regulación a largo plazoción proporciona un control mucho más completo del flujo sanguíneo. En el ejemplo mencionado anteriormente, si la presión arterial permanece en 150 mm Hg indefinidamente, el flujo sanguíneo a través de los tejidos se aproxima gradualmente casi exactamente al nivel de flujo normal en unas pocas semanas.**Figura 17-5.** muestra (curva verde discontinua) la eficacia extrema de este
Regulación local del flujo sanguíneo. Tenga en cuenta que una vezLa regulación a largo plazo ha tenido tiempo de producirse, los cambios a largo plazo en la presión arterial entre 50 y 200 mm Hg tienen poco efecto sobre la velocidad del flujo sanguíneo local.

La regulación a largo plazo del flujo sanguíneo es especialmente importante cuando cambian las demandas metabólicas de un tejido. Por lo tanto, si un tejido se vuelve crónicamente hiperactivo y requiere mayores cantidades de oxígeno y otros nutrientes, las arteriolas y los vasos capilares generalmente aumentan tanto en número como en tamaño en unas pocas semanas para satisfacer las necesidades del tejido, a menos que el sistema circulatorio se haya vuelto patológico o patológico. demasiado mayor para responder.

Regulación del flujo sanguíneo por cambios en la vascularización tisular

Un mecanismo clave para la regulación del flujo sanguíneo local a largo plazo es cambiar la cantidad de vascularización de los tejidos. Por ejemplo, si el metabolismo en un tejido aumenta durante un período prolongado, aumenta la vascularización, un pro-ceso generalmente llamado angiogénesis; si el metabolismo disminuye, la vascularización disminuye.**Figura 17-7.** muestra el gran aumento en el número de capilares en un músculo tibial anterior de rata que fue estimulado eléctricamente para contraerse durante períodos cortos cada día durante 30 días, en comparación con el músculo no estimulado en la otra pata del animal.



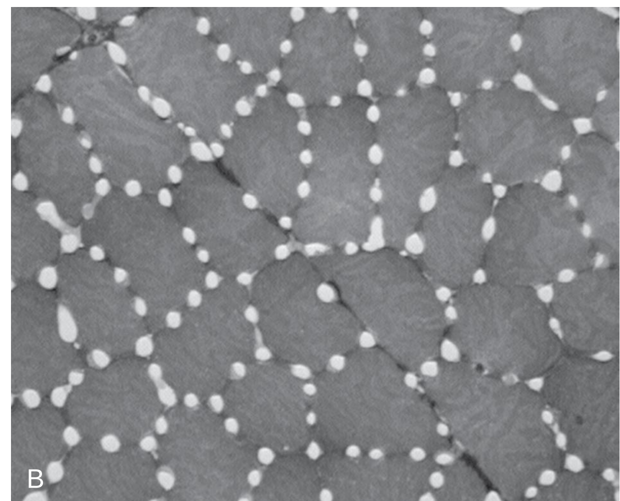


Figura 17-7. Un gran aumento en el número de capilares (*blanco puntos*) en un músculo tibial anterior de rata que fue estimulado eléctricamente para contraerse por períodos cortos cada día durante 30 días **(B),** en comparación con el músculo no estimulado **(A).** Los 30 días de estimulación eléctrica intermitente convirtieron el músculo tibial anterior glicolítico predominantemente de contracción rápida en un músculo oxidativo predominantemente de contracción lenta con mayor número de capilares y disminución del diámetro de las fibras. como se muestra. *(Cortesía del Dr. Thomas Adair.)*

Por tanto, se produce una reconstrucción física real de la vasculatura tisular para satisfacer las necesidades de los tejidos. Esta reconstrucción ocurre rápidamente (en unos días) en animales jóvenes. También ocurre rápidamente en tejido de crecimiento nuevo, como en tejido canceroso, pero ocurre mucho más lentamente en tejidos viejos y bien establecidos. Por lo tanto, el tiempo necesario para que se lleve a cabo la regulación a largo plazo puede ser solo de unos pocos días en el recién nacido o de hasta meses en los adultos mayores. Además, el grado final de respuesta es mucho mejor en los tejidos más jóvenes que en los más viejos; por lo tanto, en el recién nacido, la vascularización se ajustará para coincidir casi exactamente con las necesidades del tejido para el flujo sanguíneo, mientras que en los tejidos más viejos, la vascularidad con frecuencia va muy por detrás de las necesidades de los tejidos.

Papel del oxígeno en la regulación a largo plazo. El oxígeno es importante no solo para el control agudo del flujo sanguíneo local, sino también para el control a largo plazo. Un ejemplo de esto es

aumento de la vascularización en tejidos de animales que viven en altitudes elevadas, donde el oxígeno atmosférico es bajo. En los bebés prematuros que se colocan en tiendas de oxígeno con fines terapéuticos, el exceso de oxígeno causa casi imperfecciones.median el cese del nuevo crecimiento vascular en la retina de los ojos del bebé prematuro e incluso provoca la degeneración de algunos de los pequeños vasos que ya se han formado. Cuando se saca al bebé de la tienda de oxígeno, se produce un crecimiento excesivo y explosivo de nuevos vasos para compensar la disminución repentina del oxígeno disponible. A menudo, ocurre tanto crecimiento excesivo que los vasos retinianos crecen desde la retina hacia el humor vítreo del ojo, lo que eventualmente causa ceguera, una condición llamada fibroplasia retrolental.

Importancia de Vascular Factores de crecimiento en la formación de nuevos vasos sanguíneos. Se han encontrado una docena o más de factores que aumentan el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, casi todos los cuales son péptidos pequeños. Los cuatro factores que se han caracterizado mejor son el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y la angiogenina, cada uno de los cuales se ha aislado de tejidos que tienen un suministro sanguíneo inadecuado. La deficiencia de oxígeno tisular induce la expresión de factores inducibles por hipoxia (HIF), factores de transcripción que a su vez regulan al alza la expresión génica y la formación de factores de crecimiento vascular (también llamados factores angiogénicos).

La angiogénesis comienza con nuevos vasos que brotan de otros vasos pequeños. El primer paso es la disolución de la membrana basal de las células endoteliales en el punto de germinación. Este paso es seguido por la reproducción rápida de nuevas células endoteliales, que fluyen hacia afuera a través de la pared del vaso en cordones extendidos dirigidos hacia la fuente del factor angiogénico. Las células de cada cordón continúan dividiéndose y se pliegan rápidamente en un tubo. A continuación, el tubo se conecta con otro tubo que brota de otro vaso donante (otra arteriola o vénula) y forma un circuito capilar a través del cual comienza a fluir la sangre. Si el flujo es lo suficientemente grande, las células del músculo liso eventualmente invaden la pared, por lo que algunos de los nuevos vasos eventualmente crecen hasta convertirse en nuevas arteriolas o vénulas o quizás vasos incluso más grandes. Por lo tanto,

Algunas otras sustancias, como algunas hormonas esteroides, tienen el efecto opuesto sobre los vasos sanguíneos pequeños, en ocasiones incluso provocando la disolución de las células vasculares y la desaparición de los vasos. Por lo tanto, los vasos sanguíneos también pueden desaparecer cuando no son necesarios. Los péptidos producidos en los tejidos también pueden bloquear el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. Por ejemplo, la angiostatina, un fragmento de la proteína plasminógeno, es un inhibidor natural de la angiogénesis. La endostatina es otro péptido antiangiogénico derivado de la descomposición del tipo de colágeno.

XVII. Aunque aún se desconocen las funciones fisiológicas precisas de estas sustancias antiangiogénicas, existe un gran interés en su uso potencial para detener la sangre.

el crecimiento de vasos en los tumores cancerosos y, por lo tanto, la prevención de los grandes aumentos en el flujo sanguíneo necesarios para mantener el suministro de nutrientes de los tumores de rápido crecimiento.

Vascularidad determinada por la necesidad máxima de flujo sanguíneo, no por la necesidad promedio. Una característica especialmente valiosa del control vascular a largo plazo es que la vascularización está determinada principalmente por el nivel máximo de flujo sanguíneo requerido por el tejido más que por la necesidad promedio. Por ejemplo, durante el ejercicio intenso, la necesidad de flujo sanguíneo de todo el cuerpo a menudo aumenta de seis a ocho veces el flujo sanguíneo en reposo. Es posible que este gran exceso de flujo no sea necesario durante más de unos pocos minutos al día. Sin embargo, incluso este breve tiempo de necesidad puede hacer que los músculos formen suficientes factores angiogénicos para aumentar su vascularización según sea necesario. Si no fuera por esta capacidad, cada vez que una persona intentara hacer ejercicio pesado, los músculos no recibirían los nutrientes requeridos, especialmente el oxígeno requerido, y por lo tanto los músculos no se contraerían.

Sin embargo, después de que se desarrolla la vascularización adicional, los vasos sanguíneos adicionales normalmente permanecen principalmente vasoconstrictos, abriéndose para permitir el flujo adicional solo cuando los estímulos locales apropiados como la falta de oxígeno, los estímulos vasodilatadores nerviosos u otros estímulos provocan el flujo adicional requerido.

Regulación del flujo sanguíneo mediante el desarrollo de la circulación colateral

En la mayoría de los tejidos del cuerpo, cuando se bloquea una arteria o una vena, generalmente se desarrolla un nuevo canal vascular alrededor del bloqueo y permite al menos un reabastecimiento parcial de sangre al tejido afectado. La primera etapa de este proceso es la dilatación de pequeñas asas vasculares que ya conectan el vaso por encima del bloqueo con el vaso por debajo. Esta dilatación ocurre en el primer minuto o dos, lo que indica que es probable que la dilatación esté mediada por factores metabólicos. Después de esta apertura inicial de los vasos colaterales, el flujo sanguíneo a menudo es todavía menos del 25% del requerido para suplir todas las necesidades de los tejidos. Sin embargo, se produce una mayor apertura dentro de las horas siguientes, de modo que en 1 día se puede cubrir la mitad de las necesidades de tejido y, en unos pocos días, el flujo sanguíneo suele ser suficiente para satisfacer las necesidades de tejido.

Los vasos colaterales continúan creciendo durante muchos meses a partir de entonces, por lo general formando múltiples canales colaterales pequeños en lugar de un solo vaso grande. En condiciones de reposo, el flujo sanguíneo puede volver a ser casi normal, pero los nuevos canales rara vez se vuelven lo suficientemente grandes como para suministrar el flujo sanguíneo necesario duranteactividad tisular intensa. Por tanto, el desarrollo de vasos colaterales sigue los principios habituales del control del flujo sanguíneo local agudo y a largo plazo; el control agudo es la dilatación metabólica rápida, seguida de forma crónica por el crecimiento y agrandamiento de nuevos vasos durante un período de semanas y meses.

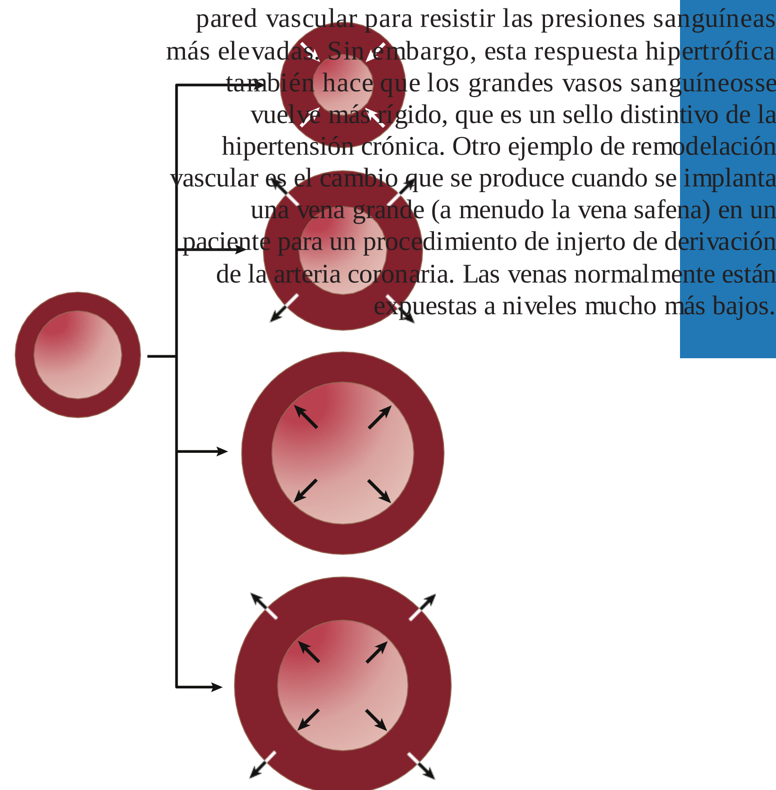
Un ejemplo importante del desarrollo de vasos sanguíneos colaterales ocurre después de la trombosis de una de las arterias coronarias. A la edad de 60 años, muchas personas

han experimentado el cierre o al menos una oclusión parcial de al menos una de las ramas más pequeñas de los vasos coronarios, pero no son conscientes de ello porque los vasos sanguíneos colaterales se han desarrollado lo suficientemente rápido como para prevenir el daño miocárdico. Cuando los vasos sanguíneos colaterales no pueden desarrollarse lo suficientemente rápido como para mantener el flujo sanguíneo debido a la rapidez o gravedad de la insuficiencia coronaria, pueden ocurrir ataques cardíacos graves.

Remodelación vascular en respuesta a cambios crónicos en el flujo sanguíneo o la presión arterial

El crecimiento y la remodelación vascular son componentes críticos nentes del desarrollo y crecimiento de los tejidos y ocurren como una respuesta adaptativa a los cambios a largo plazo en la presión sanguínea o el flujo sanguíneo. Por ejemplo, después de varios meses de entrenamiento con ejercicio crónico, la vascularización de los músculos entrenados aumenta para adaptarse a sus mayores necesidades de flujo sanguíneo. Además de los cambios en la densidad capilar, también puede haber cambios en la estructura de los vasos sanguíneos grandes en respuesta a cambios a largo plazo en la presión arterial y el flujo sanguíneo. Cuando la presión arterial se eleva crónicamente por encima de lo normal, por ejemplo, las arterias grandes y pequeñas y las arteriolas se remodelan para adaptarse al aumento de la tensión mecánica de la pared de la presión arterial más alta. En la mayoría de los tejidos, las arterias pequeñas y las arteriolas responden rápidamente (en segundos) al aumento de la presión arterial con vasoconstricción, que ayuda a autorregular el flujo sanguíneo tisular, como se discutió anteriormente. La vasoconstricción disminuye el diámetro de la luz, lo que a su vez tiende a normalizar la tensión de la pared vascular (T), que, según la ecuación de Laplace, es el producto del radio (r) del vaso sanguíneo y su presión (P): $T = r \times P$

En los vasos sanguíneos pequeños que se contraen en respuesta al aumento de la presión arterial, las células del músculo liso vascular y las células endoteliales gradualmente, durante un período de varios días o semanas, se reorganizan alrededor del diámetro de la luz más pequeña, un proceso llamado remodelación eutrófica hacia adentro, sin cambios en el área de la sección transversal total de la pared vascular (**Figura 17-8.**). En las arterias más grandes que no se contraen en respuesta al aumento de presión, la pared del vaso está expuesta a un aumento de la tensión de la pared que estimula una respuesta de remodelación hipertrófica y un aumento en el área de la sección transversal de la pared vascular. La respuesta hipertrófica aumenta el tamaño de las células del músculo liso vascular y estimula la formación de proteínas adicionales de la matriz extracelular, como el colágeno y la fibronectina, que refuerzan la fuerza de la pared vascular para resistir las presiones sanguíneas más elevadas. Sin embargo, esta respuesta hipertrófica también hace que los grandes vasos sanguíneosse vuelve más rígido, que es un sello distintivo de la hipertensión crónica. Otro ejemplo de remodelación vascular es el cambio que se produce cuando se implanta una vena grande (a menudo la vena safena) en un paciente para un procedimiento de injerto de derivación de la arteria coronaria. Las venas normalmente están expuestas a niveles mucho más bajos.



Interior
remodelación
eutrófica

Remodelació
n hipertrófica

Remodelaci
ón exterior

Remodelació
n hipertrófica
externa

Figura 17-8. Remodelación vascular en respuesta a un aumento crónico de la presión arterial o del flujo sanguíneo. En pequeñas arterias y arteriolas que se contraen en respuesta al aumento de la presión arterial,*remodelación eutrófica interior* típicamente ocurre porque el diámetro de la luz es menor y la pared vascular es más gruesa, pero el área de la sección transversal total de la pared del vaso apenas cambia. En los vasos sanguíneos grandes que no se contraen en respuesta al aumento de la presión arterial, puede haber*hy- remodelación pertrófica,* con aumentos de espesor y área total de sección transversal de la pared vascular. Si los vasos sanguíneos están expuestos a aumentos crónicos del flujo sanguíneo, normalmente hay*remodelación exterior*, con aumentos en el diámetro de la luz, pocos cambios en el grosor de la pared y aumento del área de sección transversal total de la pared vascular. Si el vaso sanguíneo está expuesto a aumentos prolongados de la presión arterial y el flujo sanguíneo, generalmente hay*remodelación hipertrófica externa*, con aumentos en el diámetro de la luz, el grosor de la pared y el área total de la sección transversal de la pared vascular. Las reducciones crónicas de la presión arterial y el flujo sanguíneo tienen los efectos opuestos, como se describió anteriormente.

presiones que las arterias y tienen paredes mucho más delgadas, pero cuando una vena se cose a la aorta y se conecta a una arteria coronaria, está expuesta a aumentos en la presión intraluminal y la tensión de la pared. El aumento de la tensión de la pared inicia la hipertrofia de las células del músculo liso vascular y el aumento de la formación de matriz extracelular, que engrosan y fortalecen la pared de la vena; como resultado, varios meses después de la implantación en el sistema arterial, la vena tendrá típicamente un grosor de pared similar al de una arteria.

La remodelación vascular también ocurre cuando un vaso sanguíneo está expuesto crónicamente a un aumento o disminución del flujo sanguíneo. La creación de una fístula que conecta una arteria grande y una vena grande, evitando así por completo los vasos y capilares pequeños de alta resistencia, proporciona un ejemplo especialmente interesante de remodelación en la arteria y la vena afectadas. En pacientes con insuficiencia renal que se someten a diálisis, un

Se crea una fístula arteriovenosa (AV) directamente desde la arteria radial a la vena antecubital del antebrazo para permitir el acceso vascular para la diálisis. La tasa de flujo sanguíneo en la arteria radial puede aumentar de 10 a 50 veces la tasa de flujo normal, dependiendo de la permeabilidad de la fístula. Como resultado de la alta tasa de flujo y el alto esfuerzo cortante en la pared del vaso, el diámetro luminal de la arteria radial aumenta progresivamente (remodelación hacia afuera), mientras que el grosor de la pared del vaso puede permanecer sin cambios, lo que resulta en un aumento en la sección transversal. área de la pared vascular. Por el contrario, el grosor de la pared, el diámetro de la luz y el área de la sección transversal de la pared vascular en el lado venoso de la fístula aumentan en respuesta a aumentos en la presión y el flujo sanguíneo (remodelado hipertrófico hacia afuera).

Las reducciones crónicas de la presión arterial y del flujo sanguíneo tienen efectos opuestos a los descritos anteriormente. Cuando el flujo sanguíneo se reduce en gran medida, el diámetro de la luz vascular también se reduce y, cuando se reduce la presión arterial, el grosor de la pared vascular suele disminuir. Por tanto, la remodelación vascular es una importante respuesta adaptativa de los vasos sanguíneos al crecimiento y desarrollo de los tejidos, así como a los cambios fisiológicos y patológicos en la presión sanguínea y el flujo sanguíneo a los tejidos.

CONTROL HUMORAL DE LA CIRCULACIÓN

Control humoral de los medios circulatorios control por sustancias secretadas o absorbidas por los fluidos corporales, tales como hormonas y factores producidos localmente. Algunas de estas sustancias están formadas por glándulas especiales y se transportan en la sangre por todo el cuerpo. Otros se forman en áreas de tejido local y sólo causan efectos circulatorios locales. Entre los factores humorales más importantes que afectan la función circulatoria se encuentran los que se describen en las siguientes secciones.

VASOCONSTRICTORES

Norepinefrina y epinefrina. *Noradrenalina* es un hormona vasoconstrictora especialmente potente; la epinefrina es menos potente como vasoconstrictor y, en algunos tejidos, incluso provoca una leve vasodilatación. (Un ejemplo especial de vasodilatación causada por la epinefrina es la que se produce para dilatar las arterias coronarias durante el aumento de la actividad cardíaca).

Cuando se estimula el sistema nervioso simpático en la mayor parte del cuerpo durante el estrés o el ejercicio, las terminaciones nerviosas simpáticas de los tejidos individuales liberan noradrenalina, que excita el corazón y contrae las venas y arteriolas. Además, los nervios simpáticos de la médula suprarrenal hacen que estas glándulas

secretan norepinefrina y epinefrina en la sangre. Estas hormonas luego circulan a todas las áreas del cuerpo y causan casi los mismos efectos en la circulación que la estimulación simpática directa, proporcionando así un sistema dual de control: (1) estimulación nerviosa directa; y (2) efectos indirectos de la norepinefrina y / o epinefrina en la sangre circulante.

Angiotensina II. La angiotensina II es otra potente sustancia vasoconstrictora. Tan solo una millonésima parte de un gramo puede aumentar la presión arterial de una persona en 50 mm Hg o más.

El efecto de la angiotensina II es contraer el pequeño arteriolas poderosamente. Si esta constricción ocurre en un área de tejido aislada, el flujo de sangre a esa área puede verse gravemente deprimido. Sin embargo, la importancia real de la angiotensina II es que normalmente actúa sobre muchas arteriolas del cuerpo al mismo tiempo para aumentar la resistencia periférica total y disminuir la excreción de sodio y agua por los riñones, aumentando así la presión arterial. Por lo tanto, esta hormona juega un papel integral en la regulación de la presión arterial, como se analiza en detalle enCapítulo 19.

Vasopresina. *Vasopresina* también llamada hormona antidiurética, es incluso más poderosa que la angiotensina II como vasoconstrictor, lo que la convierte en una de las sustancias constrictoras vasculares más potentes del organismo. Se forma en las células nerviosas del hipotálamo del cerebro (verCapítulos 29 y 76) pero luego es transportado hacia abajo por axones nerviosos hasta la glándula pituitaria posterior, donde finalmente se secreta a la sangre.

Está claro que la vasopresina podría tener efectos enormes sobre la función circulatoria. Sin embargo, debido a que sólo se secretan cantidades mínimas de vasopresina en la mayoría de las condiciones fisiológicas, la mayoría de los fisiólogos han pensado que la vasopresina juega un papel pequeño en el control vascular. Sin embargo, los experimentos han demostrado que la concentración de vasopresina en sangre circulante después de una hemorragia grave puede aumentar lo suficiente como para atenuar marcadamente las reducciones de la presión arterial. En algunos casos, esta acción puede, por sí sola, hacer que la presión arterial casi vuelva a la normalidad.

La vasopresina tiene la función principal de aumentar en gran medida la reabsorción de agua de los túbulos renales de regreso a la sangre (discutido en Capítulo 29) y, por lo tanto, ayuda a controlar el volumen de líquidos corporales. Es por eso que esta hormona también se llama hormona antidiurética.

VASODILATADORES

Bradicinina. Varias sustancias llamadas cininas causan una poderosa vasodilatación cuando se forman en la sangre y los fluidos tisulares de algunos órganos. Las cininas son pequeños polipéptidos que se separan por enzimas proteolíticas de las α2-globulinas en el plasma o los fluidos tisulares. Una enzima proteolítica de particular importancia para este propósito es la kallicreína, que está presente en la sangre y los fluidos tisulares en forma inactiva. Esta calicreína inactiva es activada por

maceración de la sangre, inflamación de los tejidos u otros efectos químicos o físicos similares en la sangre o los tejidos. A medida que la calicreína se activa, actúa inmediatamente sobre la α2-globulina para liberar una cinina llamada calidina, que luego es convertida por las enzimas tisulares en bradicinina. Una vez formada, la bradicinina persiste solo unos minutos porque es inactivada por la enzima carboxipeptidasa o por la enzima convertidora, la misma enzima que también juega un papel esencial en la activación de la angiotensina, como se analiza enCapítulo 19. La enzima calicreína activada es destruida por un inhibidor de calicreína que también está presente en los fluidos corporales. La bradicinina provoca una dilatación arteriolar potente y un aumento de la permeabilidad capilar. Por ejemplo, la inyección de 1 microgramo de bradicinina en la arteria braquial de una persona aumenta el flujo sanguíneo a través del brazo hasta seis veces, e incluso cantidades más pequeñas inyectadas localmente en los tejidos pueden causar un edema local marcado como resultado de una aumento del tamaño de los poros capilares.

Los kinins parecen desempeñar papeles especiales en la regulación de la sangre flujo y fuga capilar de fluidos en tejidos inflamados. También se cree que la bradicinina juega un papel normal para ayudar a regular el flujo sanguíneo en la piel, así como en las glándulas salivales y gastrointestinales.

Histamina La histamina se libera en casi todos los tejidos del cuerpo si el tejido se daña o se inflama o es objeto de una reacción alérgica. La mayor parte de la histamina se deriva de los mastocitos de los tejidos dañados y de los basófilos de la sangre.

La histamina tiene un poderoso efecto vasodilatador sobre las arteriolas y, al igual que la bradicinina, tiene la capacidad de aumentar en gran medida la porosidad capilar, lo que permite la fuga de líquido y proteínas plasmáticas hacia los tejidos. En muchas condiciones patológicas, la intensa dilatación arteriolar y el aumento de la porosidad capilar producidos por la histamina hacen que grandes cantidades de líquido se filtren fuera de la circulación hacia los tejidos, induciendo edema. Los efectos vasodilatadores y productores de edema locales de la histamina son especialmente prominentes durante las reacciones alérgicas y se analizan enCapítulo 35.

CONTROL VASCULAR POR IONES Y OTROS FACTORES QUÍMICOS

Muchos iones diferentes y otros factores químicos pueden dilatar o contraer los vasos sanguíneos locales. La siguiente lista detalla algunos de sus efectos específicos:

1. Un aumento en la concentración de iones de calcio intracelular causa vasoconstricción debido al efecto general del calcio para estimular la contracción del músculo liso, como se analiza en Capítulo 8.
2. Un aumento de la concentración de iones potasio, dentro del rango fisiológico, provoca vasodilatación. Este efecto es el resultado de la capacidad de los iones de potasio para inhibir la contracción del músculo liso.
3. Un aumento en la concentración de iones de magnesio provoca una vasodilatación potente porque los iones de magnesio inhiben la contracción del músculo liso.

4. Un aumento en la concentración de iones de hidrógeno (disminución del pH) provoca la dilatación de las arteriolas. Por el contrario, una ligera disminución de la concentración de iones de hidrógeno provoca una constricción arteriolar.
5. *Aniones* que tienen efectos significativos sobre los vasos sanguíneos son el acetato y el citrato, los cuales causan grados leves de vasodilatación.
6. Un aumento en *concentración de dióxido de carbono* causa vasodilatación moderada en la mayoría de los tejidos, pero vasodilatación marcada en el cerebro. Además, el dióxido de carbono en la sangre, que actúa sobre el centro vasomotor cerebral, tiene un efecto indirecto extremadamente poderoso, transmitido a través del sistema vasoconstrictor nervioso simpático, que causa una vasoconstricción generalizada en todo el cuerpo.

La mayoría de los vasodilatadores o vasoconstrictores tienen poco efecto sobre el flujo sanguíneo a largo plazo, a menos que alteren la tasa metabólica de los tejidos. En la mayoría de los estudios experimentales, el flujo sanguíneo tisular y el gasto cardíaco (la suma del flujo a todos los tejidos del cuerpo) no se alteran sustancialmente, excepto durante 1 o 2 días, cuando grandes cantidades de vasoconstrictores potentes como la angiotensina II o vasodilatadores como la bradicinina se infunden de forma crónica. ¿Por qué el flujo sanguíneo no se altera significativamente en la mayoría de los tejidos, incluso en presencia de grandes cantidades de estos agentes vasoactivos?

Para responder a esta pregunta, debemos volver a uno de los principios fundamentales de la función circulatoria que fue discutido anteriormente: la capacidad de cada tejido para autorregular su propio flujo sanguíneo de acuerdo con las necesidades metabólicas y otras funciones del tejido. La administración de un vasoconstrictor potente, como la angiotensina II, puede provocar una disminución transitoria del flujo sanguíneo tisular y del gasto cardíaco, pero por lo general tiene poco efecto a largo plazo si no altera la tasa metabólica de los tejidos. Asimismo, la mayoría de los vasodilatadores sólo provocan cambios a corto plazo en el flujo sanguíneo tisular y el gasto cardíaco si no alteran el metabolismo tisular. Por tanto, el flujo sanguíneo se regula generalmente de acuerdo con las necesidades específicas de los tejidos, siempre que la presión arterial sea adecuada para perfundir los tejidos.

Bibliografía

Adair TH: Regulación del crecimiento del sistema vascular: un papel emergente de la adenosina. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 289: R283,2005.

Apte RS, Chen DS, Ferrara N: VEGF en señalización y enfermedad: más allá del descubrimiento y el desarrollo. Celda 176: 1248, 2019.

Bolduc V, Thorin-Trescases N, Thorin E: control dependiente del endotelio de las funciones cerebrovasculares a lo largo de la edad: ejercicio para un envejecimiento cerebrovascular saludable. Am J Physiol Heart Circ Physiol 305: H620,2013.

Briet M, Schiffrin EL: Tratamiento del remodelado arterial en la hipertensión esencial. Curr Hypertens Rep 15: 3, 2013.

Casey DP, Joyner MJ: Vasodilatación compensatoria durante el ejercicio hipóxico: mecanismos responsables de hacer coincidir el suministro de oxígeno con la demanda. J Physiol 590: 6321, 2012.

UNIDAD

Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL: Un nuevo truco para un viejo dogma: las proteínas ENaC como mecanotransductores en el músculo liso vascular. Fisiología (Bethesda) 23:23, 2008.

Eelen G, de Zeeuw P, Treps L, Harjes U, Wong BW, Carmeliet P: metabolismo de células endoteliales. Physiol Rev 98: 3, 2018.

García V, Sessa WC: NOS endotelial: perspectiva y desarrollos recientes. Br J Pharmacol 176: 189, 2019.

Green DJ, Hopman MT, Padilla J, Laughlin MH, Thijssen DH: Adaptación vascular al ejercicio en humanos: papel de los estímulos hemodinámicos. Physiol Rev 97: 495, 2017.

Más duro DR, Rarick KR, Gebremedhin D, Cohen SS: Regulación del flujo sanguíneo cerebral: respuesta a los metabolitos lipídicos del citocromo P450. Compr Physiol 8: 801, 2018.

Hellsten Y, Nyberg M, Jensen LG, Mortensen SP: interacciones vasodilatadoras en la regulación del flujo sanguíneo del músculo esquelético. J Physiol 590: 6297,2012.

Johnson JM, Minson CT, Kellogg DL Jr: mecanismos vasodilatadores y vasoconstrictores cutáneos en la regulación de la temperatura. Compr Physiol 4:33, 2014.

Kraehling JR, Sessa WC: enfoques contemporáneos para modular la vía de óxido nítrico-GMPc en enfermedades cardiovasculares. Circ Res120: 1174, 2017.

Lasker GF, Pankey EA, Kadowitz PJ: Modulación de la guanilato ciclasa soluble para el tratamiento de la disfunción eréctil. Fisiología(Bethesda) 28: 262, 2013.

Marshall JM, Ray CJ: Contribución de sustancias no dependientes del endotelio a la hiperemia del ejercicio: ¿son dependientes de O (2)? JPhysiol 590: 6307, 2012.

Mortensen SP, Saltin B: Regulación del flujo sanguíneo del músculo esquelético en humanos. Exp Physiol 99: 1552, 2014.

Potente M, Mäkinen T: Heterogeneidad vascular y especialización en desarrollo y enfermedad. Nat Rev Mol Cell Biol 18: 477, 2017.

Shaw I, Rider S, Mullins J, Hughes J, Péault B: Pericitos en la vasculatura renal: roles en la salud y la enfermedad. Nat Rev Nephrol 14: 521, 2018.

Silvestre JS, Smadja DM, Lévy BI: Revascularización posisquémica: de los mecanismos celulares y moleculares a las aplicaciones clínicas. Physiol Rev 93: 1743, 2013.

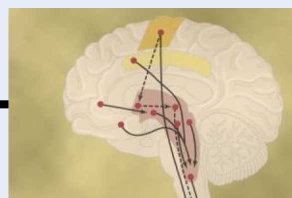
Simons M: Una vista interior: tráfico y señalización de receptores de VEGF. Fisiología (Bethesda) 27: 213, 2012.

Smith KJ, Ainslie PN: Regulación del flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo durante el ejercicio. Exp Physiol 102: 1356, 2017.

Tejero J, Shiva S, Gladwin MT: Fuentes de óxido nítrico vascular y especies reactivas de oxígeno y su regulación. Physiol Rev 99: 311,2019.

Weis SM, Cheresh DA: angiogénesis tumoral: vías moleculares y dianas terapéuticas. Nat Med 17: 1359, 2011.

Welti J, Loges S, Dimmeler S, Carmeliet P: Descubrimientos moleculares recientes en angiogénesis y terapias antiangiogénicas en el cáncer. J ClinInvest 123: 3190, 2013.



CAPÍTULO

UNIDAD

Regulación nerviosa de la circulación y control rápido de la presión arterial

REGULACIÓN NERVIOSA DEL CIRCULACIÓN

Como discutido en Capítulo 17, el ajuste del flujo sanguíneo en los tejidos y órganos del cuerpo es principalmente la función de los mecanismos locales de control de los tejidos. En este capítulo, discutimos cómo el control nervioso de la circulación tiene funciones más globales, como redistribuir el flujo sanguíneo a diferentes áreas del cuerpo, aumentar o disminuir la actividad de bombeo del corazón y proporcionar un control rápido de la presión arterial sistémica. .

El sistema nervioso controla la circulación. casi en su totalidad a través del sistema nervioso autónomo. La función total de este sistema se presenta enCapítulo 61, y este tema también se introdujo en Capítulo 17. En este capítulo, consideramos características anatómicas y funcionales específicas adicionales.

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

La parte más importante del sistema nervioso autónomo El elemento para regular la circulación es el sistema nervioso simpático. Sin embargo, el sistema nervioso parasimpático contribuye de manera importante a la regulación de la función cardíaca, como se describe más adelante en este capítulo.

Sistema nervioso simpático. **Figura 18-1** muestra la anatomía del control nervioso simpático de la circulación. Las fibras nerviosas vasomotoras simpáticas salen de la médula espinal a través de todos los nervios espinales torácicos y a través del primero o dos nervios espinales lumbares. Luego pasan inmediatamente a una cadena simpática, una de las cuales se encuentra a cada lado de la columna vertebral. A continuación, pasan por dos rutas a la circulación: (1) a través de nervios simpáticos específicos que inervan principalmente la vasculatura de la víscera interna y el corazón, como se muestra en el lado derecho de**Figura 18-1**; y (2) casi inmediatamente en porciones periféricasde los nervios espinales distribuidos a la vasculatura de la áreas periféricas. Se discuten las vías precisas de estas fibras en la médula espinal y en las cadenas simpáticas.en Capítulo 61.

Inervación simpática de los vasos sanguíneos. Figura 18-2 muestra la distribución de las fibras nerviosas simpáticas a los vasos sanguíneos, demostrando que en la mayoría de los tejidos, todos los vasos excepto los capilares están inervados. Los esfínteres precapilares y las metarteriolas están inervados.en algunos tejidos, como los vasos sanguíneos mesentéricos, aunque su inervación simpática no suele ser tan densa como en las pequeñas arterias, arteriolas y venas.

La inervación de las arterias pequeñas y las arteriolas permite que la estimulación simpática aumente la resistencia al flujo sanguíneo y, por lo tanto, disminuya la velocidad del flujo sanguíneo a través de los tejidos.

La inervación de los grandes vasos, particularmente de las venas, hace posible que la estimulación simpática disminuya el volumen de estos vasos. Esta disminución de volumen puede empujar la sangre hacia el corazón y, por lo tanto, juega un papel importante en la regulación del bombeo cardíaco, como explicamos más adelante en este y en los siguientes capítulos.

La estimulación simpática aumenta la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Las fibras simpáticas también van directamente al corazón, como se muestra en **Figura 18-1**. Como se discutió enCapítulo 9, la estimulación simpática aumenta notablemente la actividad del corazón, aumentando la frecuencia cardíaca y mejorando su fuerza y volumen de bombeo.

La estimulación parasimpática disminuye la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Aunque el sistema nervioso parasimpático es sumamente importante para muchas otras funciones autónomas del cuerpo, como el control de múltiples acciones gastrointestinales, sólo juega un papel menor en la regulación de la función vascular en la mayoría de los tejidos. Su efecto circulatorio más importante es controlar la frecuencia cardíaca a través de las fibras nerviosas parasimpáticas que llegan al corazón en los nervios vagos, como se muestra en**Figura 18-1** por la línea roja discontinua de la médula del cerebro directamente al corazón.

Los efectos de la estimulación parasimpática en el corazón. función se discutieron en detalle en Capítulo 9. Principalmente, la estimulación parasimpática provoca una marcada disminución de la frecuencia cardíaca y una ligera disminución de la contractilidad del músculo cardíaco.

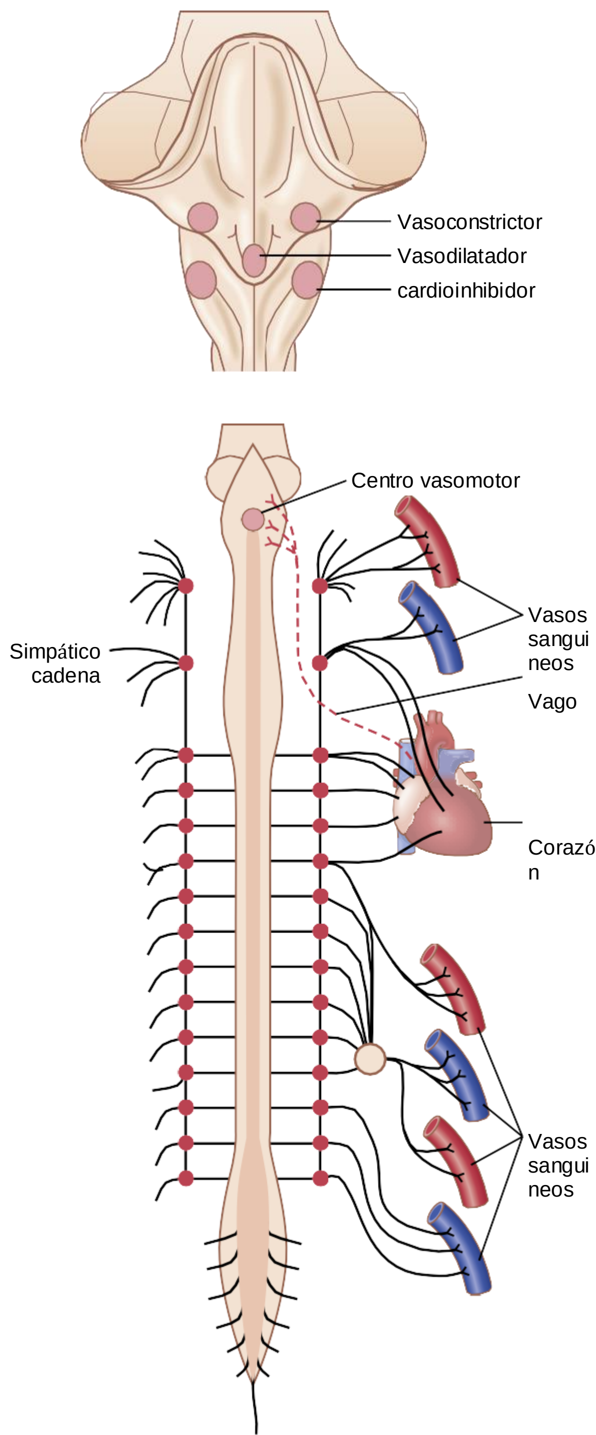


Figura 18-1. Anatomía de *control nervioso simpático* de la circulación. Además, mostrado por el*línea roja discontinua,* es un nervio vago que lleva *señales parasimpáticas* al corazon.

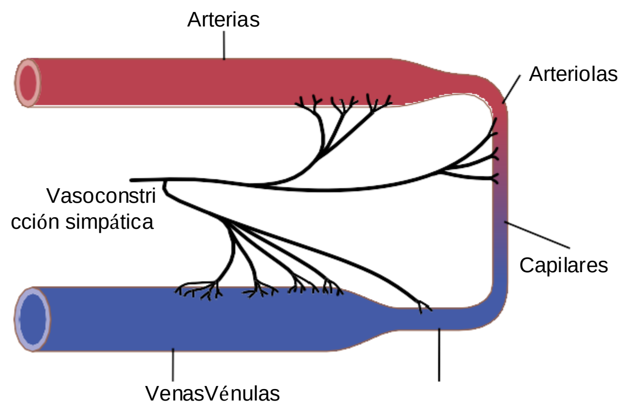


Figura 18-2. Inervación simpática de la circulación sistémica.

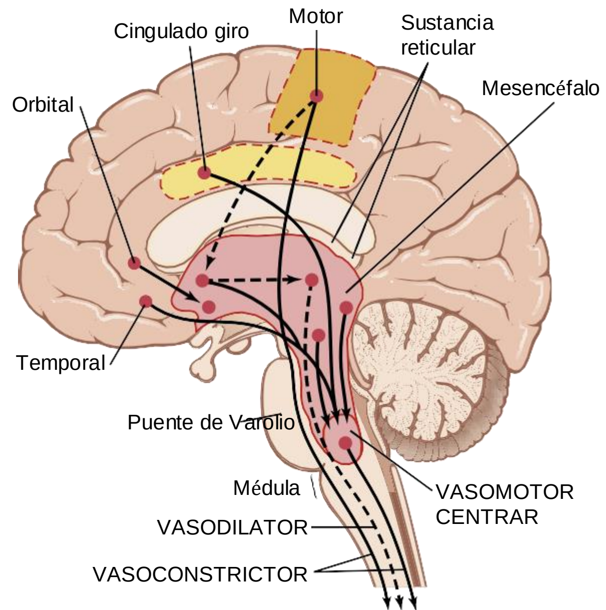


Figura 18-3. Áreas del cerebro que juegan un papel importante en la regulación nerviosa de la circulación. los*líneas puntedas* representar inhibi- vías toriales.

Sistema vasoconstrictor simpático y su control por el sistema nervioso central

Los nervios simpáticos transportan un gran número de fibras nerviosas vasoconstrictoras y sólo unas pocas fibras vasodilatadoras. Las fibras vasoconstrictoras se distribuyen esencialmente a todos los segmentos.mentos de la circulación, pero más a algunos tejidos que a otros. Este efecto vasoconstrictor simpático es especialmente potente en los riñones, los intestinos, el bazo y la piel.

pero es mucho menos potente en el músculo esquelético, el corazón y el cerebro.

Centro vasomotor en el cerebro y su control del sistema vasoconstrictor. Ubicada bilateralmente principalmente en la sustancia reticular de la médula y el tercio inferior de la protuberancia, se encuentra un área llamada centro vasomotor, que se muestra en **Figura 18-1** y **Figura 18-3.**. Este centro transmite impulsos parasimpáticos a través de los nervios vagos al corazón y los impulsos simpáticos a través de la médula espinal y los nervios simpáticos periféricos a prácticamente todas las arterias, arteriolas y venas del cuerpo.

Aunque la organización total del centro vasomotor aún no está clara, los experimentos han hecho posible identificar ciertas áreas importantes en este centro:

1. Un área vasoconstrictora localizada bilateralmente en las porciones anterolaterales de la médula superior. Las neuronas originadas en esta área distribuyen sus fibras

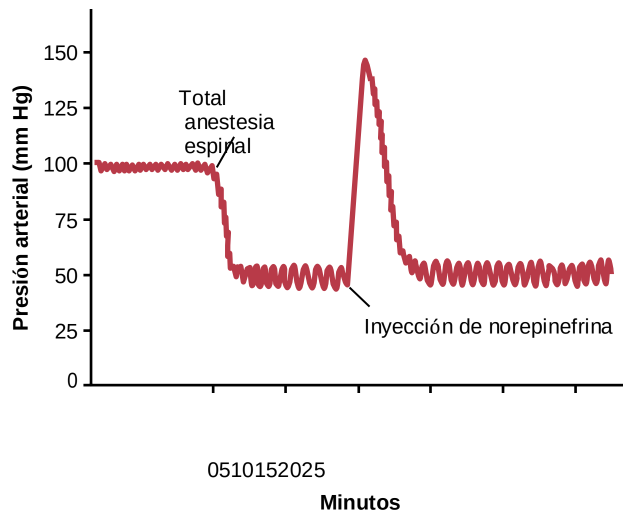


Figura 18-4. Efecto de la raquianestesia total sobre la presión arterial, mostrando una marcada disminución de la presión como resultado de la pérdida del tono vasomotor.

a todos los niveles de la médula espinal, donde excitan las neuronas vasoconstrictoras preganglionares del sistema nervioso simpático.

2. Un área vasodilatadora localizada bilateralmente en las porciones anterolaterales de la mitad inferior de la médula. Las fibras de estas neuronas se proyectan hacia arriba hacia el área vasoconstrictora que se acaba de describir, inhibiendo la actividad vasoconstrictora de esta área y provocando vasodilatación.
3. Área sensorial ubicada bilateralmente en el núcleo del tracto solitario en las porciones posterolaterales de la médula y la protuberancia inferior. Las neuronas de esta área reciben señales nerviosas sensoriales del sistema circulatorio principalmente a través de los nervios vago y glosofaríngeo, y las señales de salida de esta área sensorial ayudan a controlar las actividades de las áreas vasoconstrictora y vasodilatadora del centro vasomotor, por lo tanto proporcionando control reflejo de muchas funciones circulatorias. Un ejemplo es el reflejo barorreceptor para controlar la presión arterial, que se describe más adelante en este capítulo.

Constricción parcial continua de vasos sanguíneos por tono vasoconstrictor simpático. En condiciones normales, el área vasoconstrictor del centro vasomotor transmite señales continuamente a las fibras nerviosas vasoconstrictoras simpáticas en todo el cuerpo, causando lentitud disparo de estas fibras a una velocidad de aproximadamente 0,5 a 2 impulsos por segundo. Este disparo continuo se denomina tono vasoconstrictor simpático. Estos impulsos normalmente mantienen un estado parcial de constricción en los vasos sanguíneos, llamado tono vasomotor.

Figura 18-4. demuestra la importancia del tono tono en todo el cuerpo. Unos minutos más tarde, se inyectó una pequeña cantidad de la hormona noradrenalina en la sangre (la noradrenalina es la principal sustancia hormonal vasoconstrictora secretada en las terminaciones de las fibras nerviosas vasoconstrictoras simpáticas). A medida que esta hormona inyectada se transportaba en la sangre a los vasos sanguíneos, los vasos nuevamente se contrajeron y la presión arterial se elevó a un nivel incluso mayor de lo normal durante 1 a 3 minutos hasta que se destruyó la norepinefrina.

Control de Actividad Cardíaca por el Centro Vasomotor. Al mismo tiempo que el centro vasomotor regula la

vasoconstrictor. En el experimento que se mu esta figura, se administró un anestésico espinal a un animal. Este anestésico bloqueó toda la transmisión de los impulsos nerviosos simpáticos desde la médula espinal a la periferia. Como resultado, la presión arterial cayó de 100 a 50 mm Hg, demostrando el efecto de la pérdida de vasoconstrictor.

cantidad de constricción vascular, también controla la actividad cardíaca. Las porciones laterales del centro vasomotor transmiten impulsos excitadores a través de las fibras nerviosas simpáticas al corazón cuando existe la necesidad de aumentar la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Por el contrario, cuando existe la necesidad de disminuir el bombeo cardíaco, la porción medial del centro vasomotor envía señales a los núcleos motores dorsales adyacentes de los nervios vagos, que luego transmiten impulsos parasimpáticos a través de los nervios vagos al corazón para disminuir frecuencia cardíaca y contractilidad cardíaca. Por lo tanto, el centro vasomotor puede aumentar o disminuir la actividad cardíaca. La frecuencia cardíaca y la fuerza de las contracciones cardíacas normalmente aumentan cuando se produce la vasoconstricción y normalmenteDisminuye cuando se inhibe la vasoconstricción.

Control del centro vasomotor por centros nerviosos superiores. Grande número de pequeñas neuronas ubicadas a través de fuera la sustancia reticular de la protuberancia, el mesencéfalo y el diencéfalo puede excitar o inhibir el centro vasomotor. Esta sustancia reticular se muestra en**Figura 18-3.**. En general, las neuronas de las porciones más laterales y superiores de la sustancia reticular provocan excitación, mientras que las porciones más medial e inferior provocan inhibición.

El hipotálamo juega un papel especial en el control del sistema vasoconstrictor porque puede ejercer poderosos efectos excitadores o inhibidores sobre el centro vasomotor. Las porciones posterolaterales del hipotálamo causan principalmente excitación, mientras que la porción anterior puede causar excitación o inhibición leve, dependiendo de la parte precisa del hipotálamo anterior que se estimule.

Muchas partes de la corteza cerebral también pueden excitar o inhibir el centro vasomotor. La estimulación de la corteza motora, por ejemplo, excita el centro vasomotor debido a los impulsos transmitidos hacia abajo al hipotálamo y luego al centro vasomotor. Además, la estimulación del lóbulo temporal anterior, las áreas orbitarias de la corteza frontal, la parte anterior de la circunvolución del cíngulo, la amígdala, el tabique y el hipocampo pueden excitar o inhibir el centro vasomotor, según las porciones precisas de estas áreas. que son estimulados y la intensidad del estímulo. Por lo tanto, áreas basales extendidas del cerebro pueden tener efectos profundos sobre la función cardiovascular.

La noradrenalina es el neurotransmisor vasoconstrictor simpático. La sustancia secretada en las terminaciones.

de los nervios vasoconstrictores es casi en su totalidad norepi- nefrina, que actúa directamente sobre los receptores alfa-adrenérgicos del músculo liso vascular para causar vasoconstricción, como se analiza en Capítulo 61.

Médula suprarrenal y su relación con el sistema vasoconstrictor simpático. Los impulsos simpáticos se transmiten a la médula suprarrenal al mismo tiempo que se transmiten a los vasos sanguíneos. Estos impulsos hacen que la médula secrete epinefrina y norepinefrina en la sangre circulante. Estas dos hormonasse llevan en la sangre Fluyen a todas las partes del cuerpo, donde actúan directamente sobre todos los vasos sanguíneos y generalmente causan vasoconstricción. En unos pocos tejidos, la epinefrina causa vasodilatación porque también estimula los receptores beta-adrenérgicos, que dilatan en lugar de contraer ciertos vasos, como se analiza enCapítulo 61.

Sistema vasodilatador simpático y su control por el sistema nervioso central. Los nervios simpáticos que van a los músculos esqueléticos transportan fibras vasodilatadoras simpáticas, así como fibras constrictoras. En algunos animales, como el gato, estas fibras dilatadoras liberan acetilcolina, no norepinefrina, en sus terminaciones. Sin embargo, en primates, se cree que el efecto vasodilatador es causado por la epinefrina que excita receptores beta-adrenérgicos específicos en la vasculatura muscular.

La vía para el control del sistema vasodilatador del sistema nervioso central (SNC) se muestra mediante líneas discontinuas en **Figura 18-3.**. El área principal del cerebro que controla esteEl sistema es el hipotálamo anterior.

Posible papel del sistema vasodilatador simpático. El vasodilatador simpático el sistema no parece funcionar un papel importante en el control de la circulacin en humanos debido a Causar un bloqueo completo de los nervios simpáticos de los músculos apenas afecta la capacidad de estos músculos para controlar su propio flujo sanguíneo en muchas condiciones fisiológicas. Sin embargo, algunos experimentos han sugerido que al inicio del ejercicio, el sistema simpático podría causar vasodilatación inicial en la piel.etal músculos para permitir un aumento anticipatorio en el flujo sanguíneo, incluso antes los músculos requieren más nutrientes. Existe evidencia en humanos de que esta respuesta vasodilatadora simpática en los músculos esqueléticos puede estar mediada por la epinefrina circulante, que estimula los receptores beta-adrenérgicos, o por el óxido nítrico liberado del endotelio vascular en respuesta.esponse a la estimulación por acetilcolina.

Desmayo emocional: síncope vasovagal. Una interesante reacción vasodilatadora ocurre en personas que experimentan intensas perturbaciones emocionales que provocan desmayos. En este caso, el sistema vasodilatador muscular se activa y, al mismo tiempo, el centro cardioinhibidor vagal transmite señales fuertes al corazón para ralentizar notablemente la frecuencia cardíaca. La presión arterial cae rápidamente, lo que reduce el flujo sanguíneo al cerebro y hace que la persona pierda el conocimiento. Este efecto general se

Papel del sistema nervioso en el control rápido de la presión arterial

Una de las funciones más importantes del control nervioso de la circulación es su capacidad para provocar aumentos rápidos de la presión arterial. Para ello, se estimulan conjuntamente todas las funciones vasoconstrictor y cardioacelerador del sistema nervioso simpático. Al mismo tiempo, existe una inhibición recíproca de las señales inhibitorias vagales parasimpáticas al corazón. Por lo tanto, los siguientes tres cambios principales ocurren simultáneamente, cada uno de los cuales ayuda a aumentar la presión arterial:

1. *La mayoría de las arteriolas de la circulación sistémica están constreñidas.*, lo que aumenta en gran medida la resistencia periférica total, aumentando así la presión arterial.
2. *Especialmente las venas (pero también los otros vasos grandes de la circulación) están fuertemente contraídas.* Esta constricción desplaza la sangre de los grandes vasos sanguíneos periféricos hacia el corazón, aumentando así el volumen de sangre en las cámaras del corazón. El estiramiento del corazón hace que el corazón lata con mayor fuerza y, por lo tanto, bombee mayores cantidades de sangre. Esto también aumenta la presión arterial.
3. Finalmente, el corazón es estimulado directamente por el sistema nervioso autónomo, lo que mejora aún más el bombeo cardíaco. Gran parte de este bombeo cardíaco mejorado es causado por un aumento en la frecuencia cardíaca, que a veces aumenta hasta tres veces lo normal. Además, las señales nerviosas simpáticas aumentan directamente la fuerza contráctil del músculo cardíaco, aumentando la capacidad del corazón para bombear mayores volúmenes de sangre. Durante una estimulación simpática fuerte, el corazón puede bombear aproximadamente dos veces más sangre que en condiciones normales, lo que contribuye aún más al aumento agudo de la presión arterial.

El control nervioso de la presión arterial es rápido. Una característica especialmente importante del control nervioso de la presión arterial es su rapidez de respuesta, que comienza en segundos y, a menudo, aumenta la presión a dos veces lo normal en 5 a 10 segundos. Por el contrario, la inhibición repentina de la estimulación cardiovascular nerviosa puede reducir la presión arterial a la mitad de lo normal en 10 a 40 segundos. Por tanto, el control nervioso es el mecanismo más rápido de regulación de la presión arterial.

AUMENTOS DE LA PRESIÓN ARTERIAL DURANTE EL EJERCICIO MUSCULAR Y OTROS ESTRÉS

Un importante Un ejemplo de la capacidad del sistema nervioso para aumentar la presión arterial es el aumento de presión que se produce durante el ejercicio muscular. Durante el ejercicio intenso, los músculos requieren un mayor flujo sanguíneo. Parte de este aumento se debe a la vasodilatación local de la vasculatura muscular causada por el aumento del metabolismo de las células musculares, como se explica enCapítulo 17. Un aumento adicional resulta de la elevación simultánea de la presión arterial.

causado por la estimulación simpática de la circulación general durante el ejercicio. En el ejercicio intenso, la presión arterial aumenta entre un 30% y un 40%, lo que aumenta aún másel flujo sanguíneo casi se duplica.

El aumento de la presión arterial durante el ejercicio resulta principalmente por efectos del sistema nervioso. Al mismo tiempo que las áreas motoras del cerebro se activan para hacer ejercicio, también se activa la mayor parte del sistema de activación reticular del tronco encefálico, lo que incluye una estimulación mucho mayor de las áreas vasoconstrictor y cardioacelerador del centro vasomotor. Estos efectos aumentan rápidamente la presión arterial para seguir el ritmo del aumento de la actividad muscular.

En muchos otros tipos de estrés además del ejercicio muscular, también puede ocurrir un aumento similar de la presión. Por ejemplo, durante un susto extremo, la presión arterial a veces aumentahasta de 75 a 100 mm Hg en unos pocos segundos. Esta respuesta se llama reacción de alarma y proporciona una presión arterial elevada que puede suministrar inmediatamente sangre a los músculos del cuerpo que podría ser necesaria para responder instantáneamente para permitir la huida del peligro.

MECANISMOS DE REFLEJO PARA MANTENER LA PRESIÓN ARTERIAL NORMAL

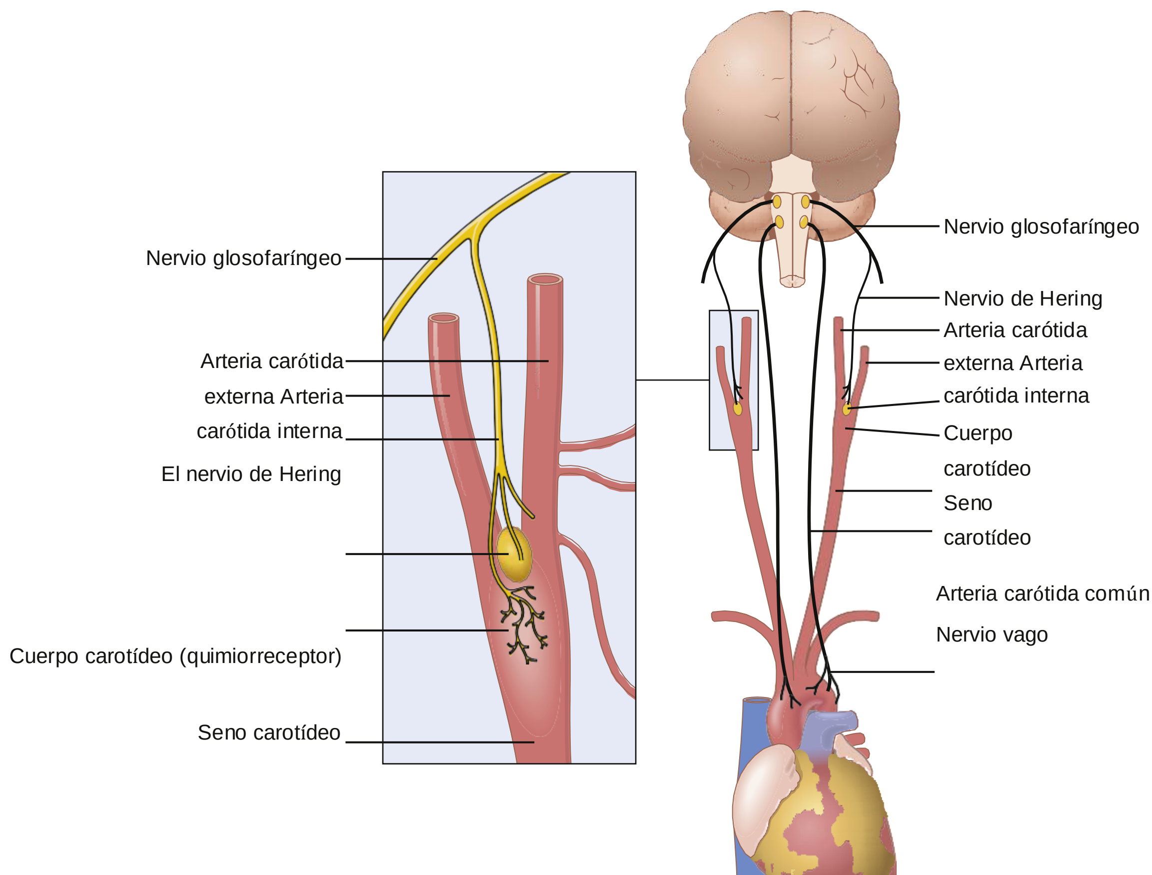
Aparte de las funciones de ejercicio y estrés del auto- sistema nervioso nómico para aumentar la presión arterial,

Múltiples mecanismos subconscientes de control nervioso especial operan todo el tiempo para mantener la presión arterial en o cerca de lo normal. Casi todos estos son mecanismos de reflejo de retroalimentación negativa, que se describen en las siguientes secciones.

Control de la presión arterial de los barorreceptores Sistema: reflejos barorreceptores

El más conocido de los mecanismos nerviosos para el control de la presión arterial es el reflejo barorreceptor. Básicamente, este reflejo es iniciado por receptores de estiramiento, llamados barorreceptores o presorreceptores, ubicados en puntos específicos en las paredes de varias arterias sistémicas grandes. Un aumento de la presión arterial estira los barorreceptores y hace que transmitan señales al SNC. Luego, las señales de retroalimentación se envían de regreso a través del sistema nervioso autónomo a la circulación para reducir la presión arterial hacia el nivel normal.

Anatomía fisiológica de los barorreceptores y su inervación. Los barorreceptores son terminaciones nerviosas en aerosol que se encuentran en las paredes de las arterias y se estimulan cuando se estira. Algunos barorreceptoresse encuentran en la pared de casi todas las arterias grandes de las regiones torácica y del cuello pero, como se muestra en Figura 18-5., los barorreceptores son extremadamente abundantes en las siguientes regiones: (1) la pared de cada arteria carótida interna, ligeramente por encima de la bifurcación carotídea, un área conocida como seno carotídeo; y (2) la pared del arco aórtico.



Barorreceptores aórticos

Arteria carótida común

Figura 18-5. Sistema barorreceptor para el control de la presión arterial.

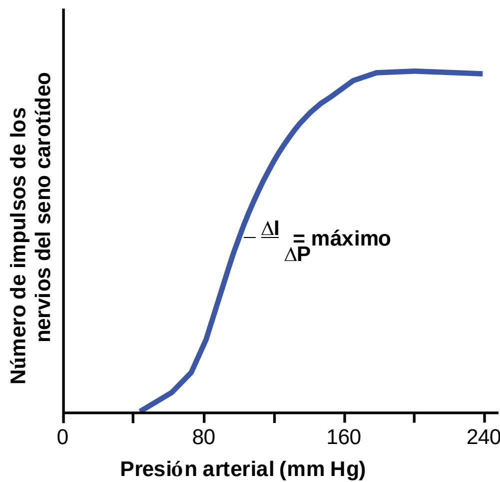


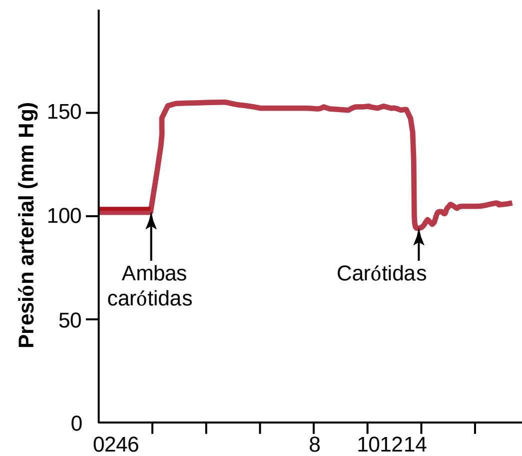
Figura 18-6. Activación de los barorreceptores a diferentes niveles de presión arterial. ΔI, cambio en los impulsos nerviosos del seno carotídeo por segundo; ΔP, cambio en la presión arterial (en mm Hg).

Figura 18-5. muestra que las señales de los barorreceptores carotídeos se transmiten a través de los pequeños nervios de Hering a los nervios glosofaríngeos en la parte alta del cuello y luego al núcleo del tracto solitario en el área medular del tronco encefálico. Las señales de los barorreceptores aórticos en el arco de la aorta se transmiten a través de los nervios vagos.al mismo núcleo tractus solitario de la médula.

Respuesta de los barorreceptores a cambios en la presión arterial. Figura 18-6. muestra los efectos de diferentes niveles de presión arterial sobre la tasa de transmisión de impulsos en el nervio del seno carotídeo de Hering. Nótese que los barorreceptores del seno carotídeo no son estimulados en absoluto por presiones entre 0 y 50 a 60 mm Hg pero, por encima de estos niveles, responden progresivamente más rápidamente y alcanzan un máximo de alrededor de 180 mm Hg. Las respuestas de los barorreceptores aórticos son similares a las de los receptores carotideos excepto que operan, en general, a niveles de presión arterial de unos 30 mm Hg más altos.

Tenga en cuenta especialmente que en el rango de funcionamiento normal de la presión arterial, alrededor de 100 mm Hg, incluso un ligero cambio en la presión provoca un fuerte cambio en la señal barorrefleja para reajustar la presión arterial hacia la normalidad. Por lo tanto, el mecanismo de retroalimentación del barorreceptor funciona de manera más eficaz en el rango de presión donde más se necesita.

Los barorreceptores responden rápidamente a los cambios en la presión arterial; la tasa de disparo de impulso aumenta en elfracción de un segundo durante cada sístole y vuelve a disminuir durante la diástole. Además, los barorreceptores responden mucho más a una presión que cambia rápidamente que a una presión estacionaria. Es decir, si la presión arterial media es de 150 mm Hg pero en ese momento



aumenta rápidamente, la tasa de transmisión del impulso puede ser hasta el doble que cuando la presión está estacionaria en 150 mm Hg.

Reflejo circulatorio iniciado por los barorreceptores. Después de que las señales de los barorreceptores han entrado en el núcleo tractus solitario de la médula, las señales secundarias inhiben

M
i
n
u
t
o
s

Figura 18-7. Efecto típico del reflejo del seno carotídeo sobre la presión arterial aórtica causado por el pinzamiento de ambas carótidas comunes (después de cortar los dos nervios vagos).

el centro vasoconstrictor de la médula y excitar el centro parasimpático va- gal. Los efectos netos son los siguientes:
(1) *vasodilatación* de las venas y arteriolas en todo el sistema circulatorio periférico; y (2) disminución de la frecuencia cardíaca y la fuerza de la contracción cardíaca. Por lo tanto, la excitación de los barorreceptores por la alta presión en las arterias hace que la presión arterial disminuya de manera refleja debido a una disminución de la resistencia periférica y una disminución del gasto cardíaco. Por el contrario, la presión baja tiene los efectos opuestos, lo que hace que la presión vuelva a la normalidad de forma refleja.

Figura 18-7. muestra un cambio reflejo típico en la presión arterial causado por la oclusión de las dos arterias carótidas comunes. Esto reduce la presión del seno carotídeo; como resultado, las señales de los barorreceptores disminuyen y causan menos efecto inhibidor sobre el centro vasomotor. Entonces, el centro vasomotor se vuelve mucho más activo de lo habitual, lo que hace que la presión arterial aórtica aumente y permanezca elevada durante los 10 minutos que las carótidas están ocluidas. La eliminación de la oclusión permite que la presión en los senos carotideos aumente, y el reflejo del seno carotídeo ahora hace que la presión aórtica caiga casi de inmediato a un poco por debajo de lo normal como una sobrecompensación momentánea y luego vuelva a la normalidad en otro minuto.

Los barorreceptores atenúan los cambios de presión arterial durante los cambios en la postura corporal. La capacidad de los barorreceptores para mantener una presión arterial relativamente constante en la parte superior del cuerpo es importante cuando una persona se pone de pie después de acostarse. Inmediatamente al ponerse de pie, la presión arterial en la cabeza y la parte superior del cuerpo tiende a descender, y una reducción marcada de esta presión podría causar pérdida del conocimiento. Sin embargo, la presión descendente en los barorreceptores provoca un reflejo inmediato, lo que da como resultado una fuerte descarga simpática en todo el cuerpo que minimiza la disminución de la presión en la cabeza y la parte superior del cuerpo.

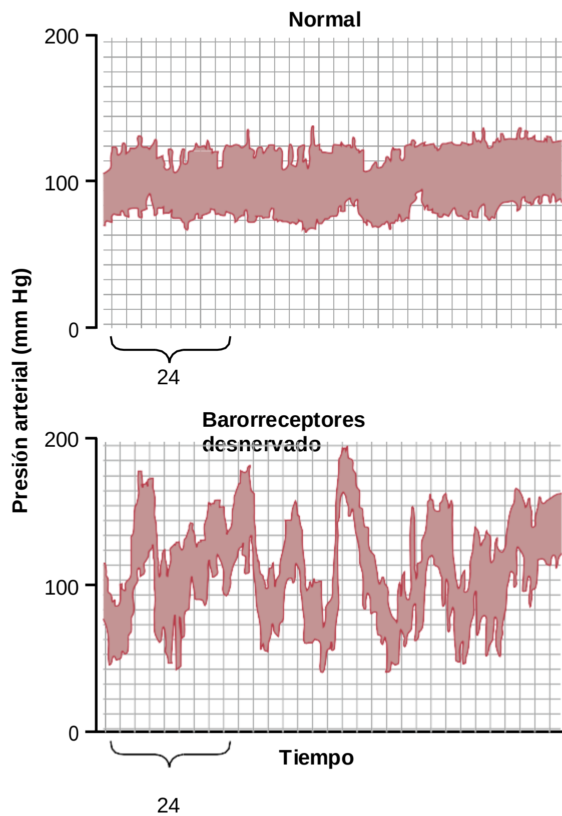


Figura 18-8. Registros de la presión arterial de dos horas en un perro normal (*cima*) y en el mismo perro (*fondo*) varias semanas después de la desnervación de los barorreceptores. *(Modificado de Cowley AW Jr, Liard JF, Guyton AC: Papel del reflejo barorreceptor en el control diario de la presión arterial y otras variables en perros. Circ Res 32: 564, 1973.)*

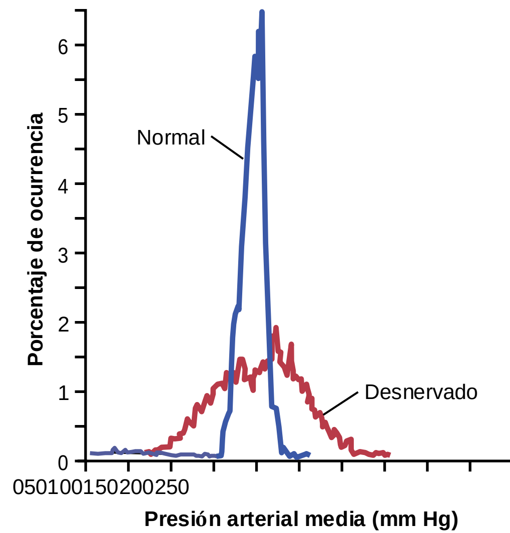


Figura 18-9. Curvas de distribución de frecuencia de la presión arterial durante un período de 24 horas en un perro normal y en el mismo perro varias semanas después de la desnervación de los barorreceptores. *(Modificado de Cowley AW Jr, Liard JP, Guyton AC: Papel del reflejo barorreceptor en el control diario de la presión arterial y otras variables en perros. Circ Res 32: 564, 1973.)*

Función tampón de presión del sistema de control de barorreceptores. Porque el El sistema de barorreceptores se opone a aumentos o disminuciones de la presión arterial, se denomina sistema tampón de presión y los nervios de los barorreceptores se denominan nervios tampón.

Figura 18-8. muestra la importancia de esta función tampón de los barorreceptores. El panel superior de esta figura muestra un registro de presión arterial durante 2 horas de un perro normal, y el panel inferior muestra un registro de presión arterial de un perro al que se le extirparon los nervios barorreceptores de los senos carotídeos y la aorta. Tenga en cuenta la extrema variabilidad de la presión en el perro denervado causada por eventos simples del día, como acostarse,estar de pie, excitación, comer, defecar y ruidos.

Figura 18-9. muestra las distribuciones de frecuencia de las presiones arteriales medias registradas durante un día de 24 horas en el perro normal y el perro desnervado. Tenga en cuenta que cuando los barorreceptores funcionaban normalmente, la presión arterial media se mantuvo dentro de un rango estrecho de entre 85 y 115 mm Hg durante todo el día y, durante la mayor parte del día, se mantuvo en alrededor de 100 mm Hg. Sin embargo, después de la denervación de los barorreceptores, la curva de distribución de frecuencia se aplanó, mostrando que el rango de presión aumentó 2,5 veces, con frecuencia cayendo hasta 50 mm Hg o subiendo hasta más de 160 mm Hg. Por tanto, se puede ver la extrema variabilidad de la presión en ausencia del sistema barorreceptor arterial.

Por lo tanto, un propósito principal del sistema barorreceptor arterial es reducir la variación minuto a minuto en

presion arterial a aproximadamente un tercio de lo que ocurriría si el sistema barorreceptor no estuviera presente.

¿Son importantes los barorreceptores en la regulación a largo plazo de la presión arterial?Aunque los barorreceptores arteriales proporcionan un poderoso control momento a momento de la presión arterial, su importancia en la regulación de la presión arterial a largo plazo ha sido controvertida. Una razón por la que algunos fisiólogos han considerado que los barorreceptores son relativamente poco importantes en la regulación crónica de la presión arterial es que tienden a restablecerse en 1 o 2 días al nivel de presión al que están expuestos. Es decir, si la presión arterial aumenta desde el valor normal de 100 a 160 mm Hg, al principio se transmite una tasa muy alta de impulsos barorreceptores. Durante los próximos minutos, la velocidad de disparo disminuye considerablemente. Luego, disminuye mucho más lentamente durante los próximos 1 a 2 días, al final de los cuales la velocidad de disparo habrá vuelto a ser casi normal. a pesar de que la presión arterial media todavía se mantiene en 160 mm Hg. Por el contrario, cuando la presión arterial cae a un nivel muy bajo, los barorreceptores al principio no transmiten impulsos, pero gradualmente, durante 1 a 2 días, la tasa de activación de los barorreceptores vuelve al nivel de control.

Este restablecimiento de los barorreceptores puede atenuar su potencia como sistema de control para corregir alteraciones que tienden a cambiar la presión arterial durante más de unos pocos días seguidos. Sin embargo, los estudios experimentales han sugerido que los barorreceptores no se restablecen por completo y, por lo tanto, pueden contribuir a la regulación de la presión arterial a largo plazo, especialmente al influir en la actividad del nervio simpático de los riñones. Por ejemplo, con aumentos prolongados de la presión arterial, los reflejos barorreceptores pueden mediar

Disminuye la actividad del nervio simpático renal que promueve aumento de la excreción de sodio y agua por los riñones. Esta acción, a su vez, provoca una disminución gradual del volumen sanguíneo, que ayuda a restablecer la presión arterial hacia la normalidad. Por tanto, la regulación a largo plazo de la presión arterial media por los barorreceptores requiere la interacción con sistemas adicionales, principalmente el sistema de control de la presión de los fluidos corporales-renal (junto con sus mecanismos nerviosos y hormonales asociados), discutidos en los capítulos 19 y 30.

Los estudios experimentales y los ensayos clínicos han demostrado que la estimulación eléctrica crónica de las fibras nerviosas aferentes del seno carotídeo puede provocar reducciones sostenidas en la actividad del sistema nervioso simpático y la presión arterial de al menos 15 hasta 20 mm Hg. Estas observaciones sugieren que la mayoría, si no todos, el restablecimiento del reflejo barorreceptor que ocurre cuando se mantienen los aumentos de la presión arterial, como en la hipertensión crónica, se debe al restablecimiento de los propios mecanorreceptores del nervio del seno carotídeo en lugar de restablecerse en los centros vasomotores del sistema nervioso central.

Control de la presión arterial por los quimiorreceptores carotideos y aórticos: efecto del bajo nivel de oxígeno sobre la presión arterial. Estrechamente asociado con el sistema de control de la presión de los barorreceptores hay un reflejo de los quimiorreceptores que funciona de manera muy similar al reflejo de los barorreceptores, excepto que los quimiorreceptores, en lugar de los receptores de estiramiento, inician la respuesta.

Las células quimiorreceptoras son sensibles a niveles bajos de oxígeno o elevados de dióxido de carbono e iones de hidrógeno. Están ubicados en varios órganos quimiorreceptores pequeños de aproximadamente 2 milímetros de tamaño (dos cuerpos carotídeos, uno de los cuales se encuentraen la bifurcación de cada arteria carótida común y, por lo general, de uno a tres cuerpos aórticos adyacentes a la aorta). Los quimiorreceptores excitan las fibras nerviosas que, junto con las fibras barorreceptoras, atraviesan los nervios de Hering y los nervios vagos hasta el centro vasomotor del tronco encefálico.

Cada cuerpo carotídeo o aórtico se suministra con una abundancia La sangre fluye a través de una pequeña arteria nutritiva, por lo que los quimiorreceptores están siempre en estrecho contacto con la sangre arterial. Siempre que la presión arterial cae por debajo de un nivel crítico, los quimiorreceptores se estimulan porque la disminución del flujo sanguíneo provoca una disminución del oxígeno, así como una acumulación excesiva de dióxido de carbono e iones de hidrógeno que no son eliminados por la sangre que fluye lentamente.

Las señales transmitidas desde los quimiorreceptores. *excitar* el centro vasomotor, y esta respuesta eleva la presión arterial hacia la normalidad. Sin embargo, este reflejo quimiorreceptor no es un controlador potente de la presión arterial hasta que la presión arterial cae por debajo de 80 mm Hg. Por lo tanto, es a las presiones más bajas donde este reflejo se vuelve importante para ayudar a prevenir nuevas disminuciones de la presión arterial.

Los quimiorreceptores se analizan con mucho más detalle. en Capítulo 42 en relación con el control respiratorio, en el que normalmente juegan un papel mucho más importante que en el control de la presión arterial. Sin embargo, la activación de los quimiorreceptores también puede contribuir al aumento de la presión arterial.

en afecciones como la obesidad severa y la apnea obstructiva del sueño, un trastorno grave del sueño asociado con episodios repetitivos de interrupción de la respiración nocturna e hipoxia.

Los reflejos de la arteria pulmonar y auricular regulan la presión arterial. Las aurículas y las arterias pulmonares tienen receptores de estiramiento en sus paredes. llamados receptores de baja presión. Los receptores de baja presión son similares a los receptores de estiramiento barorreceptores de las grandes arterias sistémicas. Estos receptores de baja presión juegan un papel importante, especialmente para minimizar los cambios de presión arterial en respuesta a cambios en el volumen sanguíneo. Por ejemplo, si 300 mililitros de sangre de repentese infunden en un perro con todos los receptores intactos, el arte- La presión rial aumenta sólo alrededor de 15 mm Hg. Con los barorreceptores arteriales desnervados, la presión aumenta alrededor de 40 mm Hg. Si los receptores de baja presión también están desnervados, ella presión arterial aumenta alrededor de 100 mm Hg.

Así, se puede ver que aunque los receptores de baja presión en la arteria pulmonar y en las aurículas no pueden detectar la presión arterial sistémica, sí detectan aumentos simultáneos de presión en las áreas de baja presión de la circulacion causado por aumento de volumen. Además, provocan reflejos paralelos a los reflejos barorreceptores para hacer que el sistema reflejo total sea más potente para el control de la presión arterial.

Reflejos auriculares que activan los riñones: el reflejo de volumen. El estiramiento de las aurículas y la activación de los receptores auriculares de baja presión también provocan reducciones reflejas en la actividad del nervio simpático renal, disminución de la reabsorción tubular y dilatación de las arteriolas aferentes en los riñones (**Figura 18-10.**). Las señales también se transmiten simultáneamente desde las aurículas al hipotálamo para disminuir la secreción de hormona antidiurética (ADH). La disminución de la resistencia arteriolar aferente en los riñones hace que aumente la presión capilar glomerular, con el consiguiente aumento de la filtración de líquido hacia los túbulos renales. La disminución del nivel de ADH disminuye la reabsorción de agua de los túbulos. La combinación de estos efectos —un aumento de la filtración glomerular y una disminución de la reabsorción del líquido— aumenta la pérdida de líquido por los riñones y atenúa el aumento del volumen sanguíneo. El estiramiento auricular causado por el aumento del volumen sanguíneo también provoca la liberación de péptido natriurético auricular, una hormona que aumenta la excreción de sodio y agua en la orina y el retorno del volumen sanguíneo hacia la normalidad (ver**Figura 18-10.**).

Todos estos mecanismos que tienden a devolver el volumen sanguíneo a la normalidad después de una sobrecarga de volumen actúan indirectamente como controladores de la presión, así como también como controladores del volumen sanguíneo, porque el exceso de volumen lleva al corazón a un mayor gasto cardíaco y una presión arterial más alta. Este mecanismo de reflejo de volumen se analiza nuevamente enCapítulo 30, a lo largo de con otros mecanismos de control del volumen sanguíneo.

El aumento de la presión auricular aumenta la frecuencia cardíaca: reflejo de Bainbridge. Los aumentos de la presión auricular a veces aumentan la frecuencia cardíaca hasta en un 75%, especialmente cuando el

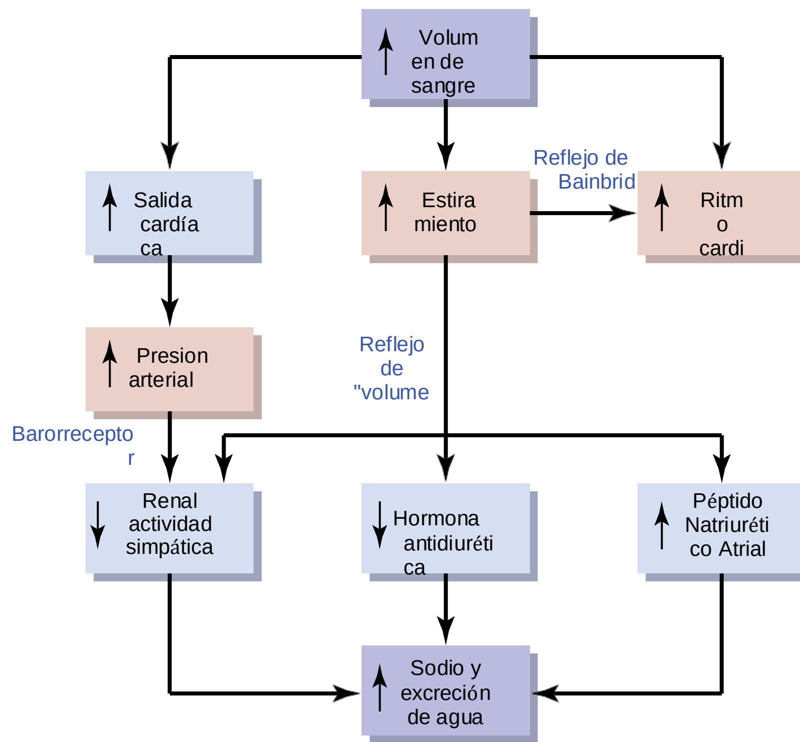


Figura 18-10. Respuestas reflejas al aumento del volumen sanguíneo que aumentan la presión arterial y el estiramiento auricular.

la frecuencia cardíaca es lenta. Cuando la frecuencia cardíaca es rápida, el estiramiento auricular causado por la infusión de líquidos puede reducirla frecuencia cardíaca debido a la activación de los barorreceptores arteriales. Por lo tanto, el efecto neto del aumento del volumen sanguíneo y el estiramiento auricular sobre la frecuencia cardíaca depende de las contribuciones relativas de los reflejos barorreceptores (que tiende a disminuir la frecuencia cardíaca) y el reflejo de Bainbridge que tiende a acelerar la frecuencia cardíaca, como se muestra en laFigura 18-10.. Cuando el volumen sanguíneo aumenta por encima de lo normal, el reflejo de Bainbridge a menudo aumenta la frecuencia cardíaca a pesar de las acciones inhibidoras de los barorreflejos.

Una pequeña parte del aumento de la frecuencia cardíaca asociado con el aumento del volumen sanguíneo y el estiramiento auricular es causado por un efecto directo del aumento del volumen auricular para estirar el nódulo sinusal; se anotó enCapítulo 10 que tal estiramiento directo puede aumentar la frecuencia cardíaca hasta en un 15%. Un aumento adicional del 40% al 60% en la frecuencia cardíaca es causado por el reflejo de Bainbridge. Los receptores de estiramiento de las aurículas que provocan el reflejo de Bainbridge transmiten sus señales aferentes a través de los nervios vagos hasta la médula del cerebro. Luego, las señales eferentes se transmiten a través de los nervios vagales y simpáticos para aumentar la frecuencia cardíaca y la fuerza de la contracción cardíaca. Por tanto, este reflejo ayuda a prevenir el bloqueo de la sangre en las venas, las aurículas y la circulación pulmonar.

DISMINUCIÓN DEL FLUJO DE SANGRE AL CEREBRO EL CENTRO VASOMOTOR PROPORCIONA UN AUMENTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL: RESPUESTA ISQUÉMICA DEL SNC

La mayor parte del control nervioso de la presión arterial se logra mediante reflejos que se originan en los barorreceptores, quimiorreceptores,

y receptores de baja presión, todos los cuales se encuentran en la circulación periférica fuera del cerebro. Sin embargo cuandoel flujo sanguíneo al centro vasomotor en la parte inferior del tronco encefálico disminuye lo suficiente como para causar una deficiencia nutricional, es decir, causar isquemia cerebral, las neuronas vasoconstrictoras y cardioaceleradoras del centro vasomotor responden directamente a la isquemia y se excitan fuertemente. Cuando ocurre esta excitación, la presión arterial sistémica a menudo se eleva a un nivel tan alto como el corazón puede bombear. Se cree que este efecto es causado por la falla de la sangre que fluye lentamente para llevar el dióxido de carbono fuera del centro vasomotor del tronco encefálico. A niveles bajos de flujo sanguíneo al centro vasomotor, la concentración local de dióxido de carbono aumenta enormemente y tiene un efecto extremadamente potente en la estimulación de las áreas simpáticas de control nervioso vasomotor en la médula del cerebro.

Es posible que otros factores, como la acumulación de ácido láctico y otras sustancias ácidas en el centro vasomotor, también contribuyan a la estimulación y elevación marcadas de la presión arterial. Esta elevación de la presión arterial enLa respuesta a la isquemia cerebral se conoce como respuesta isquémica del SNC.

El efecto isquémico sobre la actividad vasomotora puede elevar drásticamente la presión arterial media, a veces hasta 250 mm Hg durante hasta 10 minutos. El grado de vasoconstricción simpática causado por una isquemia cerebral intensa es a menudo tan grande que algunos de los vasos periféricos quedan total o casi totalmente ocluidos. Los riñones, por ejemplo, a menudo cesan por completo la producción de orina.debido a la insuficiencia renal constricción arteriolar en respuesta a la descarga simpática. Por tanto, el SNC isquémico

La respuesta es uno de los más poderosos de todos los activadores de el sistema vasoconstrictor simpático.

Importancia de la respuesta isquémica del SNC como regulador de la presión arterial. A pesar de la naturaleza poderosa del Respuesta isquémica del SNC, no se vuelve significativa hasta que la presión arterial cae muy por debajo de lo normal, hasta 60 mm Hg y menos, alcanzando su mayor grado de estimulación a una presión de 15 a 20 mm Hg. Por tanto, la respuesta isquémica del SNC no es uno de los mecanismos normales para regular la presión arterial. En cambio, funciona principalmente como un sistema de control de presión de emergencia que actúa rápida y poderosamente para evitar una mayor disminución de la presión arterial cuando el flujo de sangre al cerebro disminuye peligrosamente cerca del nivel letal. A veces se le llama el mecanismo de control de presión del soporte de último recurso.

Reacción de amortiguación al aumento de la presión alrededor del cerebro. La reacción de Cushing es un tipo especial de respuesta isquémica del SNC que resulta del aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo alrededor del cerebro en la bóveda craneal. Por ejemplo, cuando la presión del líquido cefalorraquídeo aumenta para igualar la presión arterial, comprime todo el cerebro, así como las arterias del cerebro, y corta el suministro de sangre al cerebro. Esta acción inicia una respuesta isquémica del SNC que hace que aumente la presión arterial. Cuando la presión arterial ha aumentado a un nivel más alto que la presión del líquido cefalorraquídeo, la sangre fluirá una vez más hacia los vasos del cerebro para aliviar la isquemia cerebral. Por lo general, la presión arterial alcanza un nuevo nivel de equilibrio ligeramente más alto que la presión del líquido cefalorraquídeo, lo que permite que la sangre comience a fluir nuevamente a través del cerebro.

CARACTERÍSTICAS ESPECIALES DEL CONTROL NERVIOSO DE LA PRESIÓN

PAPEL DE LOS NERVIOS ESQUELÉTICOS Y DE LOS MÚSCULOS ESQUELÉTICOS EN EL AUMENTO DE LA SALIDA CARDÍACA Y LA PRESIÓN ARTERIAL

Aunque el control nervioso de acción más rápida de la circulación se ve afectado a través del sistema nervioso autónomo, existen al menos dos condiciones en las que los nervios esqueléticos y los músculos también juegan un papel importante en las respuestas circulatorias.

El reflejo de compresión abdominal aumenta el gasto cardíaco y la presión arterial. Cuando se provoca un reflejo barorreceptor o quimiorreceptor, las señales nerviosas se transmiten simultáneamente a través de los nervios esqueléticos a los músculos esqueléticos del cuerpo, particularmente a los músculos abdominales. La contracción muscular luego comprime todos los

reservorios venosos del abdomen, que ayudan a trasladar la sangre de los reservorios vasculares abdominales hacia el corazón. Como resultado, se incrementan las cantidades de sangre.disponible para que el corazón bombee. Esta respuesta general se denomina reflejo de compresión abdominal. El efecto resultante sobre la circulación es el mismo que el causado por los impulsos vasoconstrictores simpáticos cuando contraen las venas: un aumento tanto del gasto cardíaco como de la presión arterial. El reflejo de compresión abdominal es probablemente mucho más importante de lo que se pensaba en el pasado porque es bien sabido que las personas cuyos músculos esqueléticos se han paralizado son considerablemente más propensas a episodios de hipotensión que las personas con músculos esqueléticos normales.

La contracción del músculo esquelético aumenta el gasto cardíaco y la presión arterial durante el ejercicio. Cuando los músculos esqueléticos se contraen durante el ejercicio, comprimen los vasos sanguíneos de todo el cuerpo. Incluso la anticipación del ejercicio tensa los músculos, comprimiendo así los vasos en los músculos y en el abdomen. Esta compresión traslada la sangre de los vasos periféricos al corazón y los pulmones y, por lo tanto, aumenta el gasto cardíaco. Este efecto es esencial para ayudar a causar el aumento de cinco a siete veces en el gasto cardíaco que a veces ocurre durante el ejercicio intenso. El aumento del gasto cardíaco, a su vez, es un ingrediente esencial para aumentar la presión arterial durante el ejercicio, desde una media normal de 100 mm Hg hasta 130 a 160 mm Hg.

ONDAS RESPIRATORIAS EN LA PRESIÓN ARTERIAL

Con cada ciclo de respiración, la presión arterial usualmente Ally sube y baja de 4 a 6 mm Hg en forma de onda, provocando ondas respiratorias en la presión arterial. Las ondas son el resultado de varios efectos diferentes, algunos de los cuales son de naturaleza refleja, como se indica a continuación:

1. Muchas de las señales respiratorias que surgen en el centro respiratorio de la médula se derraman hacia el centro vasomotor con cada ciclo respiratorio.
2. Cada vez que una persona inspira, la presión en la cavidad torácica se vuelve más negativa de lo habitual, lo que hace que los vasos sanguíneos del tórax se expandan. Esto reduce la cantidad de sangre que regresa al lado izquierdo del corazón y, por lo tanto, disminuye momentáneamente el gasto cardíaco y la presión arterial.
3. Los cambios de presión causados en los vasos torácicos por la respiración pueden excitar el estiramiento vascular y auricular. receptores.

Aunque es difícil analizar las relaciones exactas de todos estos factores en la causa de las ondas de presión respiratoria, el resultado neto durante la respiración normal suele ser un aumento de la presión arterial durante la primera parte de la espiración y una disminución de la presión durante el resto del ciclo respiratorio. Durante la respiración profunda, la sangre

la presión puede subir y bajar hasta 20 mm Hg con cada ciclo respiratorio.

Ondas vasomotoras de presión arterial: oscilación de los sistemas de control de reflejo de presión

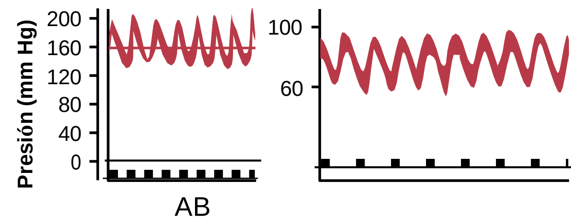
A menudo, mientras se registra la presión arterial, además de la pequeñas ondas de presión causadas por la respiración, también se notan algunas ondas mucho más grandes, hasta de 10 a 40 mm Hg a veces, que suben y bajan más lentamente que las ondas respiratorias. La duración de cada ciclo varía de 26 segundos en el perro anestesiado a 7 a 10 segundos en el humano no anestesiado. Estas ondas se denominan ondas vasomotoras u ondas de Mayer. Dichos registros se ilustran en**Figura 18-11**, mostrando la subida y bajada cíclica de la arteria presión.

La causa de las ondas vasomotoras es la oscilación refleja de uno o más mecanismos de control de la presión nerviosa, algunos de los cuales son los siguientes.

Oscilación de los reflejos barorreceptores y quimiorreceptores. Las ondas vasomotoras de **Figura 18-11**B se ven a menudo en registros de presión experimentales, aunque suelen ser mucho menos intensos que los que se muestran en la figura. Están causadas principalmente por la oscilación del reflejo barorreceptor. Es decir, una presión alta excita los barorreceptores, que luego inhibe el sistema nervioso simpático y reduce la presión unos segundos después. La disminución de la presión, a su vez, reduce la estimulación del barorreceptor y permite que el centro vasomotor se active una vez más, elevando la presión a un valor alto. La respuesta no es instantánea y se retrasa hasta unos segundos después. Esta alta presión inicia otro ciclo y la oscilación continúa.

El reflejo quimiorreceptor también puede oscilar para producir el mismo tipo de ondas. Este reflejo suele oscilar simultáneamente con el reflejo barorreceptor. Probablemente juega el papel principal en causar ondas vasomotoras cuando el arte-La presión arterial está en el rango de 40 a 80 mm Hg porque, en este rango bajo, el control de la circulación por los quimiorreceptores se vuelve poderoso, mientras que el control de los barorreceptores se debilita.

Oscilación de la respuesta isquémica del SNC. El récord en **Figura 18-11**A resultó de la oscilación del mecanismo de control de la presión isquémica del SNC. En este experimento, la presión del líquido cefalorraquídeo aumentó a 160 mm Hg, lo que comprimió los vasos cerebrales e inició una respuesta de presión isquémica del SNC de hasta 200 mm Hg. Cuando la presión arterial subió a un valor tan alto, la isquemia cerebral se alivió y el sistema nervioso simpático se volvió inactivo. Como resultado, la presión arterial retrocedió rápidamente a un valor



mucho más bajo, provocando nuevamente isquemia cerebral. Luego, la isquemia inició otro aumento de presión. Nuevamente, la isquemia se alivió y nuevamente la presión cayó. Esta respuesta se repitió cíclicamente

UNIDAD

Figura 18-11. A, Ondas vasomotoras causadas por la oscilación de la respuesta isquémica del SNC. **B,** Ondas vasomotoras causadas por la re- oscilación flexible.

mientras la presin del lquido cefalorraqudeo permaneciera elevado.

Por tanto, cualquier mecanismo de control de la presión refleja puede oscilar si la intensidad de la retroalimentación es lo suficientemente fuerte y si hay un retraso entre la excitación del receptor de presión y la subsiguiente respuesta a la presión. Las ondas vasomotoras ilustran que los reflejos nerviosos que controlan la presión arterial obedecen a los mismos principios que se aplican a los sistemas de control mecánicos y eléctricos. Por ejemplo, si la ganancia de retroalimentación es demasiado grande en el mecanismo de guía de un piloto automático para un avión, y también hay un retraso en el tiempo de respuesta del mecanismo de guía, el avión oscilará de lado a lado en lugar de seguir un rumbo recto. .

Bibliografía

Cowley AW Jr: control a largo plazo de la presión arterial. PhysiolRev 72: 231, 1992.

Dampney RA: control neural central del sistema cardiovascular: perspectivas actuales. Adv Physiol Educ 40: 283, 2016.

DiBona GF: Sistema nervioso simpático e hipertensión. Hiperten-sión 61: 556, 2013.

Fisher JP, Young CN, Fadel PJ: Ajustes autónomos para el ejercicio en humanos. Compr Physiol 5: 475, 2015.

Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, Jones P, Miglis MG, Sinn DI: Hipotensión ortostática: revisión del estado de la técnica de JACC. J Am CollCardiol 72: 1294, 2018.

Grassi G, Mark A, Esler M: Las alteraciones del sistema nervioso simpático en la hipertensión humana. Circ Res 116: 976, 2015.

Guyenet PG: Regulación de las salidas respiratorias y autónomas por quimiorreceptores. Compr Physiol 4: 1511, 2014.

Guyenet PG: El control simpático de la presión arterial. Nat Rev Neu-rosci 7: 335, 2006.

Guyenet PG, Abbott SB, Stornetta RL: El enigma de la quimiorrecepción respiratoria: ¿luz al final del túnel? Brain Res1511: 126, 2013.

Guyenet PG, Stornetta RL, Holloway BB, Souza GMPR, Abbott SBG: médula ventrolateral rostral e hipertensión. Hipertensión72: 559, 2018.

Guyton AC: presión arterial e hipertensión. Filadelfia: WBSaunders, 1980.

Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME: Hipertensión inducida por obesidad: interacción de los mecanismos neurohumorales y renales. Circ Res 116: 991, 2015.

Jardine DL, Wieling W, Brignole M, Lenders JWM, Sutton R, Stewart J: La fisiopatología de la respuesta vasovagal. Ritmo cardiaco15: 921, 2018

Lohmeier TE, Hall JE: neuromodulación basada en dispositivos para la terapia de hipertensión resistente. Circ Res 124: 1071, 2019.

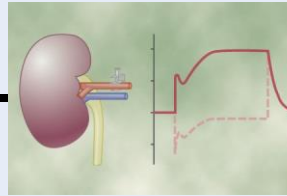
Lohmeier TE, Iliescu R: El barorreflejo como controlador a largo plazo de la presión arterial. Fisiología (Bethesda) 30: 148, 2015.

Mansukhani MP, Wang S, Somers VK: fisiología Chemoreflex e implicaciones para la apnea del sueño: conocimientos de estudios en humanos. ExpPhysiol 100: 130, 2015.

Mueller PJ, Clifford PS, Crandall CG, Smith SA, Fadel PJ: Integración de la regulación central y periférica de la circulación durante el ejercicio: adaptaciones agudas y crónicas. Compr Physiol 8: 103, 2017.

Prabhakar NR: quimiorreflejo del cuerpo carotídeo: un impulsor de anomalías autonómicas en la apnea del sueño. Exp Physiol 101 (8): 975, 2016.

Toledo C, Andrade DC, Lucero C, Schultz HD, Marcus N, Retamal M, Madrid C, Del Rio R: Contribución de los quimiorreceptores periféricos y centrales a la excitación simpática en la insuficiencia cardíaca. J Physiol595: 43, 2017.



CAPÍTULO

UNIDAD

Papel de los riñones en el control a largo de la presión arterial y en la El sistema integrado para la regulación de la presión

Además de los mecanismos de acción rápida para la regulación de la presión arterial discutidos en Capítulo 18, el cuerpo también tiene poderosos mecanismos para regular la presión arterial semana tras semana y mes tras mes. Este control a largo plazo de la presión arterial está estrechamente relacionado con la homeostasis del volumen de líquidos corporales, que está determinada por el equilibrio entre la ingesta y la salida de líquidos. Para la supervivencia a largo plazo, la ingesta y la salida de líquidos deben equilibrarse con precisión, una tarea que se realiza mediante múltiples controles nerviosos y hormonales y mediante sistemas de control local en los riñones que regulan la excreción de sal y agua. En este capítulo, discutimos estos sistemas de fluidos corporales renales que juegan un papel importante en la sangre a largo plazo.regulación de presión.

SISTEMA DE LÍQUIDO RENAL-CORPORAL PARA CONTROL DE

El sistema de fluidos renal-corporal porque el control de la presión arterial actúa lenta pero poderosamente, de la siguiente manera. Si aumenta el volumen sanguíneo y no se altera la capacitancia vascular, también aumentará la presión arterial. El aumento de la presión, a su vez, hace que los riñones excreten el exceso de volumen, devolviendo así la presión a la normalidad.

En la historia filogenética del desarrollo animal, este sistema de fluido renal-corporal para el control de la presión es primitivo. Está completamente operativo en uno de los vertebrados más bajos, el pez bruja. Este animal tiene una presión arterial baja, solo de 8 a 14 mm Hg, y esta presión aumenta casi directamente en proporción a su volumen de sangre. El pez bruja bebe continuamente agua de mar, que se absorbe en su sangre, lo que aumenta el volumen sanguíneo y la presión arterial. Sin embargo, cuando la presión aumenta demasiado, el riñón excreta el exceso de volumen en la orina y alivia la presión. A baja presión, el riñón excreta menos líquido del que ingiere. Por lo tanto, debido a que el pez bruja continúa bebiendo, el volumen de líquido extracelular, el volumen de sangre y la presión se acumulan.de nuevo a los niveles más altos.

Este primitivo mecanismo de control de la presión ha surgido
vivido a lo largo de los siglos, pero con la adición de múltiples sistemas nerviosos, hormonas y sistemas de control local que también contribuyen a la regulación de la excreción de sal y agua. En los seres humanos, la producción renal de agua y sal es

tan sensible, si no más, a los cambios de presión como en el hagfish. De hecho, un aumento de la presión arterial en el ser humano de sólo unos pocos milímetros de Hg puede duplicar la producción renal de agua, un fenómeno llamado diuresis por presión, así como duplicar la producción de sal, llamada presión.*seguro natriuresis*.

Inhumanos, Al igual que en el hagfish, el sistema de fluidos renal-corporal para el control de la presión arterial es un mecanismo fundamental para el control de la presión arterial a largo plazo. Sin embargo, a lo largo de las etapas de evolución, se han agregado múltiples refinamientos para hacer que este sistema sea mucho más preciso en su control. Un perfeccionamiento especialmente importante, como se comenta más adelante, ha sido la adición del mecanismo renina-angiotensina.

CUANTITACIÓN DE LA DIURESIS DE PRESIÓN COMO BASE PARA EL CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Figura 19-1 muestra el efecto promedio aproximado de diferentes niveles de presión arterial sobre la producción renal de sal y agua por parte de un riñón aislado, lo que demuestra un aumento notable de la producción de orina a medida que aumenta la presión. Este aumento de la producción de orina es el fenómeno de la diuresis por presión. La curva de esta figura se llama urinaria renal.*curva de salida* o una curva de función renal. En los seres humanos, a una presión arterial de 50 mm Hg, la producción de orina es esencialmente cero. A 100 mm Hg, es normal y, a 200 mm Hg, es de 4 a 6 veces lo normal. Además, el aumento de la presión arterial no solo aumenta la producción de volumen de orina, sino que también provoca un aumento aproximadamente igual en la producción de sodio, que es el fenómeno de la natriuresis por presión.

Experimento que demuestra el sistema de fluidos renal-corporal para el control de la presión arterial. **Figura 19-2** muestra los resultados de un experimento en perros en el que primero se bloquearon todos los mecanismos reflejos nerviosos para el control de la presión arterial. Luego, la presión arterial se elevó repentinamente mediante la infusión de aproximadamente 400 ml de sangre por vía intravenosa. Tenga en cuenta el rápido aumento de la salida cardíaca a aproximadamente el doble de lo normal y el aumento de la presión arterial media a 205 mm Hg, 115 mm Hg por encima de su

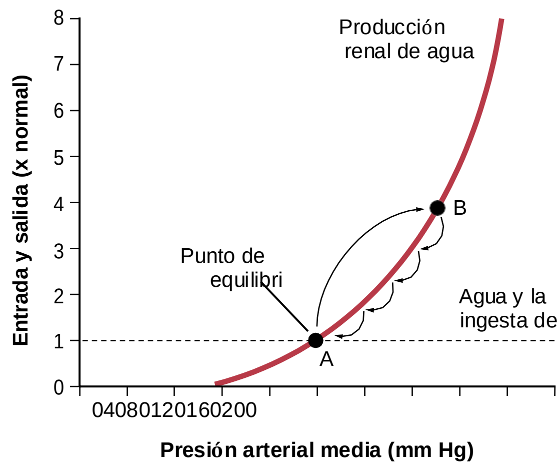
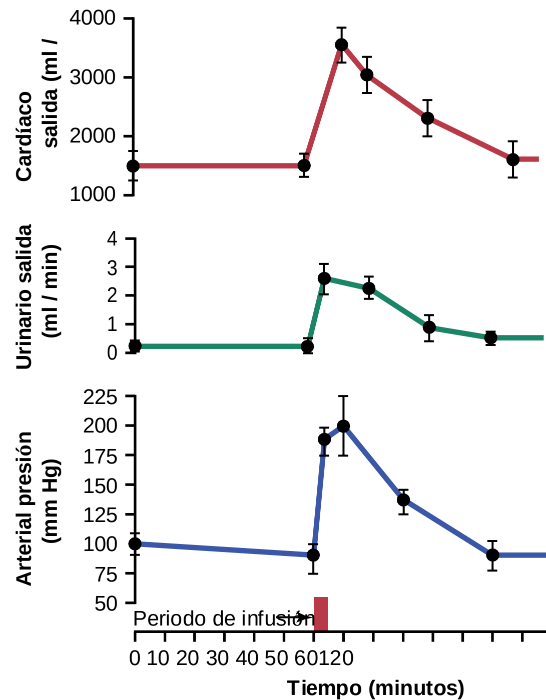


Figura 19-1. Curva típica de presión arterial-gasto urinario renal medida en un riñón aislado perfundido, que muestra diuresis por presión cuando la presión arterial se eleva por encima de lo normal (punto A) hasta aproximadamente 150 mm Hg (punto B). El punto de equilibrio A describe el nivel al que se regulará la presión arterial si no se altera la ingesta. (Tenga en cuenta que la pequeña porción de la ingesta de sal y agua que se pierde del cuerpo a través de rutas no renales se ignora en esta y otras figuras similares de este capítulo).



nivel de reposo. En la curva del medio se muestra el efecto de este aumento de la presión arterial sobre la producción de orina, que se multiplicó por 12. Junto con esta tremenda pérdida de líquido en la orina, tanto el gasto cardíaco como la presión arterial volvieron a la normalidad durante la hora siguiente. Por lo tanto, se ve una capacidad extrema de los riñones para eliminar el exceso de volumen de líquido del cuerpo en respuesta a la presión arterial alta y, al hacerlo, para devolver ella presión arterial vuelve a la normalidad.

El mecanismo de fluido renal-corporal proporciona una ganancia de retroalimentación casi infinita para el control de la presión arterial a largo plazo. Figura 19-1 muestra la relación de lo siguiente: (1) la curva de producción renal de agua y sal en respuesta al aumento de la presión arterial; y (2) la línea que representa la ingesta neta de agua y sal. Durante un período prolongado, la producción de agua y sal debe ser igual a la ingesta. Además, el único punto del gráfico enFigura 19-1 donde la producción es igual a la ingesta es donde las dos curvas se cruzan, llamado punto de equilibrio (punto A). Veamos qué sucede si la presión arterial aumenta por encima o disminuye por debajo del punto de equilibrio.

Primero, suponga que la presión arterial aumenta a 150 mm Hg (punto B). A este nivel, la producción renal de agua y sal es casi tres veces mayor que la ingesta. Por lo tanto, el cuerpo pierde líquido, el volumen de sangre disminuye y la presión arterial disminuye. Además, este balance negativo de fluido no cesará hasta que la presión vuelva exactamente al nivel de equilibrio. Incluso cuando la presión arterial es solo unos pocos mm Hg mayor que el nivel de equilibrio, todavía hay una pérdida ligeramente mayor de agua y sal que la ingesta, por lo que la presión continúa cayendo los últimos mm Hg hasta que finalmente vuelve a la*punto de equilibrio*.

Si la presión arterial cae por debajo del equilibrio punto, la ingesta de agua y la sal es mayor que la

Figura 19-2. Aumentos en el gasto cardíaco, el gasto urinario y la presión arterial causados por el aumento del volumen sanguíneo en perros cuyos mecanismos de control de la presión nerviosa habían sido bloqueados. Esta figura muestra el retorno de la presión arterial a la normalidad después de aproximadamente 1 hora de pérdida de líquido en la orina. (Cortesía del Dr. William Dobbs.)

producción. Por lo tanto, el volumen de líquido corporal aumenta, el volumen de sangre aumenta y la presión arterial aumenta hasta que vuelve nuevamente al punto de equilibrio. Este regresode la presión arterial siempre de regreso al punto de equilibrio se conoce como el principio de ganancia de retroalimentación casi infinita para el control de la presión arterial por el mecanismo de líquido renal-corporal.

Dos determinantes clave de la presión arterial a largo plazo. En **Figura 19-1**, también se puede ver que dos factores básicos a largo plazo determinan el nivel de presión arterial a largo plazo. Siempre que las dos curvas que representan la producción renal de sal y agua y la ingesta de sal y agua permanezcan exactamente como se muestran en**Figura 19-1**, el nivel medio de presión arterial eventualmente se reajustará a 100 mm Hg, que es el nivel de presión representado por el punto de equilibrio de esta figura. Además, solo hay dos formas en las que la presión de este punto de equilibrio puede cambiarse desde el nivel de 100 mm Hg. Uno es cambiando el nivel de presión de la curva de producción renal de sal y agua, y el otro es cambiando el nivel de la línea de ingesta de agua y sal. Por lo tanto, expresado simplemente, los dos determinantes principales del nivel de presión arterial a largo plazo soncomo sigue:

1. El grado de cambio de presión del gasto renal. curva para agua y sal
2. El nivel de ingesta de agua y sal.

El funcionamiento de estos dos determinantes en el control de la presión arterial se demuestra en **Figura 19-3**. En**Higo-ure 19-3*A***, alguna anomalía de los riñones ha causado

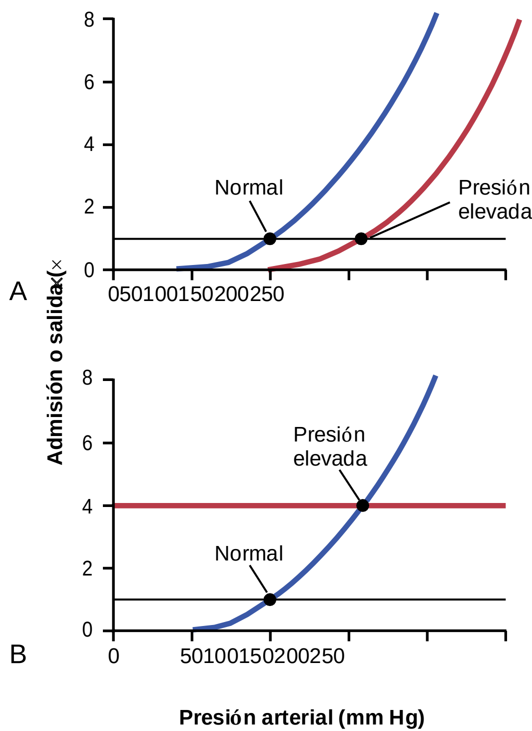


Figura 19-3. Dos formas de aumentar la presión arterial. **A,** Cambiando la curva de gasto renal en la dirección de la derecha hacia un nivel de presión más alto o aumentando el nivel de ingesta de sal y agua **(B).**

la producción renal curva para cambiar 50 mm Hg en la dirección de alta presión (hacia la derecha). Tenga en cuenta que el punto de equilibrio también se ha desplazado a 50 mm Hg más alto de lo normal. Por lo tanto, se puede afirmar que si la curva de gasto renal cambia a un nuevo nivel de presión, la presión arterial seguirá a este nuevo nivel de presión en unos pocos días.

Figura 19-3*B* muestra cómo un cambio en el nivel de ingesta de sal y agua también puede cambiar la presión arterial. En este caso, el nivel de ingesta se ha cuadruplicado y el punto de equilibrio se ha desplazado a un nivel de presión de 160 mm Hg, 60 mm Hg por encima del nivel normal. Por el contrario, una disminución en el nivel de ingesta reduciría la presión arterial.presión.

Por tanto, es imposible *para cambiar el nivel medio de presión arterial a largo plazo* a un nuevo valor sin cambiar uno o ambos de los dos determinantes básicos de la presión arterial a largo plazo, ya sea (1) el nivel de ingesta de sal y agua o (2) el grado de desplazamiento de la curva de función renal a lo largo del eje de presión. Sin embargo, si se cambia cualquiera de estos, se encuentra que la presión arterial a partir de entonces se regula a un nuevo nivel de presión, la presión arterial a la que los dosnuevas curvas se cruzan.

En la mayoría de las personas, sin embargo, la curva de función renal es mucho más empinado que el que se muestra en **Figura 19-3**, y los cambios en la ingesta de sal tienen solo un efecto moderado sobre

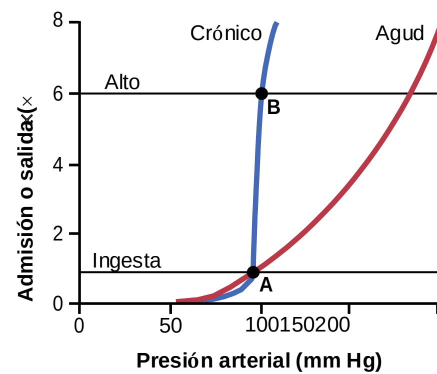


Figura 19-4. Curvas de gasto renal agudo y crónico. En condiciones de estado estacionario, la producción renal de sal y agua es igual a la ingesta de sal y agua. Los puntos A y B representan los puntos de equilibrio para la regulación a largo plazo de la presión arterial cuando la ingesta de sal es normal oseis veces lo normal, respectivamente. Debido a la pendiente de la curva de gasto renal crónico, el aumento de la ingesta de sal normalmente provoca sólo pequeños cambios en la presión arterial. En personas con insuficiencia renal, la inclinación de la curva de gasto renal puede reducirse, similar a la curva aguda, lo que resulta en una mayor sensibilidad de la presión arterial a los cambios en la ingesta de sal.

efecto mucho mayor sobre la producción renal de sal y agua la presión arterial, como se analiza en la siguiente sección.

Curva de gasto renal crónico mucho más pronunciada que la curva aguda. Una característica importante de la natriuresis por presión (y diuresis por presión) es que los cambios crónicos en la presión arterial, que duran días o meses,

más que el observado durante cambios agudos de presión (**Figura 19-4.**). Por lo tanto, cuando los riñones funcionan normalmente, la curva de gasto renal crónico es mucho más pronunciada.que la curva aguda.

Los poderosos efectos de la crónica aumenta en La presión arterial sobre la producción de orina ocurre porque el aumento de la presión no solo tiene efectos hemodinámicos directos sobre el riñón para aumentar la excreción, sino que también tiene efectos indirectos mediados por cambios nerviosos y hormonales que ocurren cuando aumenta la presión arterial. Por ejemplo, el aumento de la presión arterial disminuye la actividad del sistema nervioso simpático, en parte a través de los mecanismos reflejos del barorreceptor discutidos enCapítulo 18y reduciendo la formación de diversas hormonas como la angiotensina II y la aldosterona que tienden a reducir la excreción de sal y agua por los riñones. Por tanto, la actividad reducida de estos sistemas antinatriuréticos amplifica la eficacia de la natriuresis por presión y la diuresis para aumentar la excreción de sal y agua durante los aumentos crónicos de la presión arterial (véaseCapítulos 28 y 30 para mas discusión).

Por el contrario, cuando se reduce la presión arterial, el síntoma Se activa el sistema nervioso patético y aumenta la formación de hormonas antinatriuréticas, lo que se suma a los efectos directos de la presión reducida para disminuir la salida renal de sal y agua. Esta combinación de efectos directos de la presión sobre los riñones y los efectos indirectos de la presión sobre el sistema nervioso simpático y varios sistemas hormonales hacen que la natriuresis por presión y la diuresis sean factores extremadamente poderosos para el control a largo plazo de la presión arterial.y volúmenes de fluidos corporales.

La importancia de las influencias neuronales y hormonales sobre la natriuresis por presión es especialmente evidente durante los cambios crónicos en la ingesta de sodio. Si los riñones y los mecanismos nerviosos y hormonales están funcionando.

Normalmente, los aumentos crónicos en la ingesta de sal y agua hasta seis veces lo normal suelen estar asociados con poco efecto sobre la presión arterial. Tenga en cuenta que el punto de equilibrio de la presión arterial B en la curva es casi el mismo que el punto A, el punto de equilibrio en la ingesta normal de sal. Por el contrario, las disminuciones en la ingesta de sal y agua hasta un sexto de lo normal normalmente tienen poco efecto sobre la presión arterial. Por lo tanto, se dice que muchas personas son insensibles a la sal porque las grandes variaciones en la ingesta de sal no modifican la presión arterial más que unos pocos mm Hg.

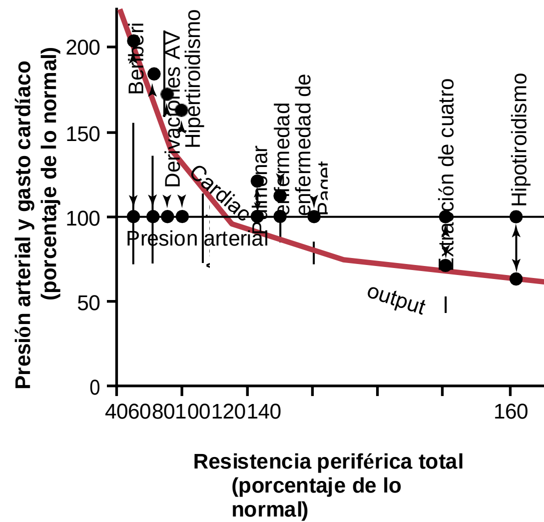
Sin embargo, las personas con lesión renal o secreción excesiva de hormonas antinatriuréticas como la angiotensina II o la aldosterona pueden ser sensibles a la sal, con una curva de gasto renal atenuada similar a la curva aguda que se muestra en **Figura 19-4.**. En estos casos, incluso los aumentos moderados en la ingesta de sal pueden causar aumentos significativos en las arterias.
presión.

Algunos de los factores que hacen que la presión arterial sea sensible a la sal incluyen la pérdida de nefronas funcionales debido a una lesión renal y la formación excesiva de hormonas antinatriuréticas como la angiotensina II o la aldosterona. Por ejemplo, la reducción quirúrgica de la masa renal o la lesión del riñón debido a hipertensión, diabetes o diversas enfermedades renales hacen que la presión arterial sea más sensible a los cambios en la ingesta de sal. En estos casos, se requieren aumentos mayores de lo normal en la presión arterial para elevar el gasto renal lo suficiente como para mantener un equilibrio entre la ingesta y la salida de sal yagua.

Existe evidencia de que la ingesta elevada de sal a largo plazo, por último
ing durante varios años, en realidad puede dañar los riñones y eventualmente hacer que la presión arterial sea más sensible a la sal. Discutiremos la sensibilidad a la sal de la presión arterial en pacientes.con hipertensión más adelante en este capítulo.

Fallo del aumento de la resistencia periférica total para elevar el nivel de presión arterial a largo plazo si la ingesta de líquido y la función renal no cambian

Recordando la ecuación básica para la presión arterial (la presión arterial es igual al gasto cardíaco multiplicado por la resistencia periférica total), está claro que un aumento en la resistencia periférica total debería elevar la presión arterial. De hecho, cuando la resistencia periférica total aumenta de forma aguda, la presión arterial aumenta inmediatamente. Sin embargo, si los riñones continúan funcionando normalmente, el aumento agudo de la presión arterial generalmente no se mantiene. En cambio, la presión arterial vuelve completamente a la normalidad dentro dealrededor de



1 o 2 días. ¿Por qué?

La razón de este fenómeno es que el aumento de la resistencia vascular en cualquier otra parte del cuerpo, además de en los riñones, no cambia el punto de equilibrio para el control de la presión arterial según lo dictan los riñones (ver **Cifras 19-1** y **19-3**). En cambio, los riñones comienzan a responder inmediatamente a la presión arterial alta, provocando diuresis por presión y natriuresis por presión. En cuestión de horas, grandes

Figura 19-5. Relaciones de la resistencia periférica total con los niveles a largo plazo de presión arterial y gasto cardíaco en diferentes anomalías clínicas. En estas condiciones, los riñones funcionaban normalmente. Tenga en cuenta que cambiar la resistencia periférica total de todo el cuerpo provocó cambios iguales y opuestos en el gasto cardíaco pero, en todos los casos, no tuvo ningún efecto sobre la presión arterial. AV, arteriovenosa. (Modificado de Guyton AC: Presión arterial e hipertensión. Filadelfia: WB Saunders, 1980.)

se pierden cantidades de sal y agua del cuerpo; este proceso continúa hasta que la presión arterial vuelve al nivel de presión de equilibrio. En este punto, la presión arterial se normaliza y el volumen de líquido extracelular y el volumen de sangre se reducen a niveles por debajo de lo normal.

Figura 19-5 muestra el gasto cardíaco aproximado y las presiones arteriales en diferentes condiciones clínicas en las que la resistencia periférica total a largo plazo es mucho menor o mucho mayor de lo normal, pero la excreción renal de sal y agua es normal. Tenga en cuenta que en todas estas diferentes condiciones clínicas que la presión arterial también esnormal.

Es necesaria una advertencia en este punto de nuestra discusión. A menudo, cuando la resistencia periférica totalaumenta, esto también aumenta la resistencia vascular intrarrenal al mismo tiempo, lo que altera la función del riñón y puede causar hipertensión al cambiar la curva de función renal a un nivel de presión más alto, como se muestra en **Figura 19-3*A***. Veremos un ejemplo de este mecanismo más adelante en este capítulo cuando analicemos la hipertensión causada por mecanismos vasoconstrictores. Sin embargo lo és*el aumento de la resistencia renal* ése es el culpable, no el aumento de la resistencia periférica total, una distinción importante.

El aumento del volumen de líquido puede elevar la presión arterial al aumentar el gasto cardíaco o la resistencia periférica total

El mecanismo general por el cual el aumento de líquido extracelular El volumen puede elevar la presión arterial, si la capacidad vascular no aumenta simultáneamente, se muestra en **Figura 19-6.**. los

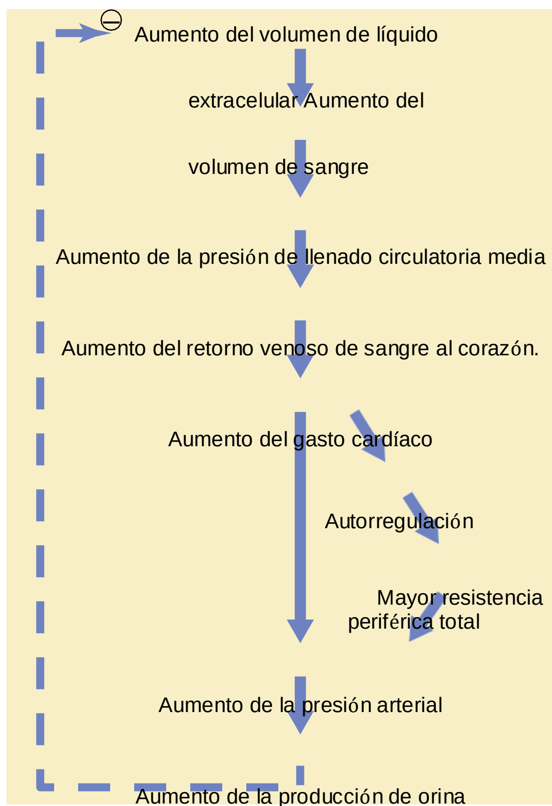


Figura 19-6. Pasos secuenciales mediante los cuales el aumento del volumen de líquido extracelular aumenta la presión arterial. Tenga en cuenta especialmente que el aumento del gasto cardíaco tiene un efecto directo para aumentar la presión arterial y un efecto indirecto al aumentar primero la resistencia periférica total.

sucesos secuenciales son los siguientes: (1) aumento extracelular volumen de líquido, que (2) aumenta el volumen de sangre, que
(3) aumenta la presión media de llenado circulatorio, que (4) aumenta el retorno venoso de sangre al corazón, lo que (5) aumenta el gasto cardíaco, lo que (6) aumenta la presión arterial. El aumento de la presión arterial, a su vez, aumenta la excreción renal de sal y agua y puede devolver el volumen de líquido extracelular a casi normal si la función renal es normal y la capacidad vascular no se altera.

Nótese especialmente en este caso las dos formas en que un aumento del gasto cardíaco puede aumentar la presión arterial. seguro. Uno de estos es elel efecto directo del aumento de la producción cardíaca para aumentar la presión, y el otro es un efecto indirecto para aumentar la resistencia vascular periférica total a través de la autorregulación del flujo sanguíneo. El segundo efecto se puede explicar de la siguiente manera.

Refiriéndose a Capítulo 17, recordemos que siempre que fluye una cantidad excesiva de sangre a través de un tejido, la vasculatura del tejido local se contrae y disminuye el flujo sanguíneo hacia la normalidad. Este fenómeno se llama autorregulación, que simplemente significa la regulación del flujo sanguíneo por parte del tejido mismo. Cuando el aumento del volumen sanguíneo aumenta el gasto cardíaco, el flujo sanguíneo tiende a aumentar en todos los tejidos del cuerpo; Si el aumento del flujo sanguíneo excede las necesidades metabólicas de los tejidos, los mecanismos de autorregulación constriñen los vasos sanguíneos de todo el cuerpo, lo que a su vezaumenta la resistencia periférica total.

Finalmente, debido a que la presión arterial es igual al gasto cardíaco multiplicado por la resistencia periférica total, el aumento secundario de la resistencia periférica total que resulta del mecanismo de autorregulación ayuda a aumentar la presión arterial. Por ejemplo, solo un aumento del 5% al 10% en el gasto cardíaco puede aumentar la presión arterial desde la presión arterial media normal de 100 mm Hg hasta 150 mm Hg cuando se acompaña de un aumento en la resistencia periférica total debido a la autorregulación del flujo sanguíneo tisular. lación u otros factores que causan vasoconstricción. El ligero aumento del gasto cardíaco a menudo no se puede medir.

Importancia de la sal (NaCl) en el esquema de fluidos renal-corporal para la regulación de la presión arterial

Aunque las discusiones hasta ahora han enfatizado la importancia del volumen en la regulación de la presión arterial, los estudios experimentales han demostrado que un aumento en la ingesta de sal tiene muchas más probabilidades de elevar la presión arterial, especialmente en personas sensibles a la sal, que un aumento en la ingesta de agua. La razón de este hallazgo es que el agua pura normalmente se excreta por los riñones casi tan rápido como se ingiere, pero la sal no se excreta tan fácilmente. A medida que la sal se acumula en el cuerpo, también aumenta indirectamente el volumen de líquido extracelular durante dosrazones básicas:

1. Aunque se puede almacenar algo de sodio adicional en los tejidos cuando la sal se acumula en el cuerpo, el exceso de sal en el líquido extracelular aumenta la osmolalidad del líquido. El aumento de la osmolaridad estimula el centro de la sed en el cerebro, lo que hace que la persona beba cantidades adicionales de agua para devolver la concentración de sal extracelular a la normalidad y aumentar la ex- volumen de líquido traza.
2. El aumento de la osmolalidad causado por el exceso de sal en el líquido extracelular también estimula el mecanismo secretor hipotalámico-pituitario posterior de la glándula para secretar mayores cantidades de hormona antidiurética (discutido en Capítulo 29). La hormona antidiu- retic luego hace que los riñones reabsorban cantidades mucho mayores de agua del líquido tubular renal, disminuyendo así el volumen excretado de orina pero aumentando el líquido extracelular.volumen.

Por tanto, la cantidad de sal que se acumula en el organismo es un determinante importante del volumen de líquido extracelular. Los aumentos relativamente pequeños en el líquido extracelular y el volumen sanguíneo a menudo pueden aumentar sustancialmente la presión arterial. Sin embargo, esto es cierto solo si la acumulación excesiva de sal conduce a un aumento del volumen sanguíneo y si la capacidad vascular no aumenta simultáneamente. Como se discutió anteriormente, el aumento de la ingesta de sal en ausencia de una función renal alterada o una formación excesiva de hormonas antinatriuréticas generalmente no aumenta mucho la presión arterial porque los riñones eliminan rápidamente el exceso de sal y el volumen sanguíneo apenas se altera.

HIPERTENSIÓN CRÓNICA (PRESIÓN ARTERIAL ALTA) CAUSADA POR FUNCIÓN RENAL DEFICIENTE

Cuando se dice que una persona tiene hipertensión crónica (o presión arterial alta), esto significa que su presión arterial media es mayor que el rango superior de la medida normal aceptada. Una presión arterial media superior a 110 mm Hg (lo normal es≈90 mm Hg) se considera hipertenso. (Este nivel de presión media ocurre cuando la presión arterial diastólica es mayor que
≈90 mm Hg y la presión sistólica es mayor que ≈135 mm Hg.) En personas con hipertensión severa, la presión arterial media puede elevarse de 150 a 170 mm Hg, con presión diastólica tan alta como 130 mm Hg y presión sistólica ocasionalmente tan alto como 250 mm Hg.

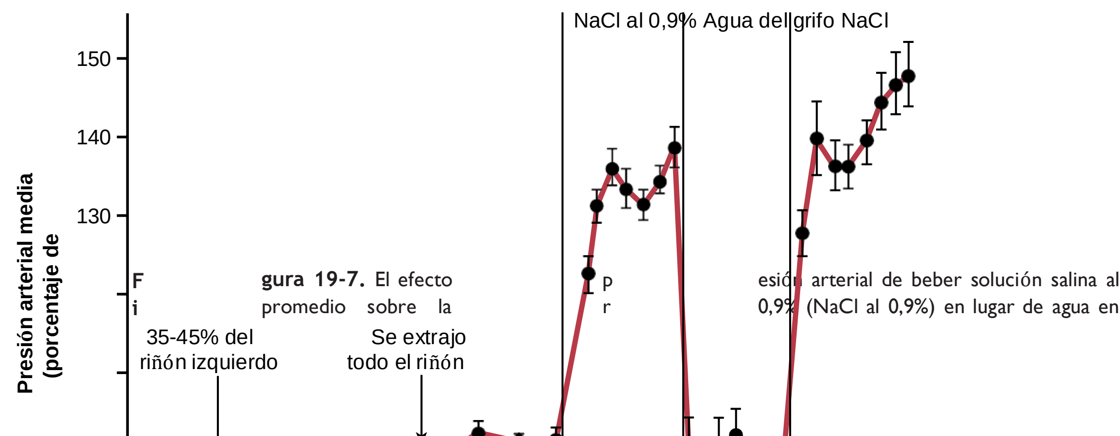
Incluso una elevación moderada de la presión arterial reduce la esperanza de vida. A presiones extremadamente altas, es decir, presiones arteriales medias 50% o más por encima de lo normal, una persona puede esperar vivir no más de unos pocos años más a menos que reciba el tratamiento adecuado. Los efectos letales de la hipertensión se producen principalmente de tres formas:

1. La carga de trabajo excesiva en el corazón conduce a insuficiencia cardíaca temprana y enfermedad coronaria, a menudo causando muerte como resultado de un infarto.
2. La alta presión daña con frecuencia un vaso sanguíneo importante en el cerebro, seguida de la muerte de grandes porciones del cerebro; esta ocurrencia es un infarto cerebral. Clínicamente, se llama accidente cerebrovascular. Dependiendo de qué parte del cerebro esté involucrada, un derrame cerebral puede ser fatal o causar parálisis, demencia, ceguera u otros múltiples trastornos cerebrales graves.
3. La presión alta casi siempre causa lesiones en los riñones, produciendo muchas áreas de destrucción renal y, finalmente, insuficiencia renal, uremia y muerte.

Las lecciones aprendidas del tipo de hipertensión llamada hipertensión de carga de volumen han sido cruciales en comprender el papel del mecanismo del volumen de líquido renal-corporal para la regulación de la presión arterial. La hipertensión con carga de volumen significa hipertensión causada por una acumulación excesiva de líquido extracelular en el cuerpo,algunos ejemplos de los cuales siguen.

Hipertensión de carga de volumen experimental causada por la reducción de la masa renal y el aumento de la ingesta de sal. Figura 19-7. muestra un experimento típico que demuestra hipertensión de carga de volumen en un grupo de perros a los que se les ha extirpado el 70% de la masa renal. En el primer punto marcado con un círculo en la curva, se extrajeron los dos polos de uno de los riñones, y en el segundo punto con un círculo, se extrajo todo el riñón opuesto, dejando a los animales con solo el 30% de su masa renal normal. Tenga en cuenta que la eliminación de esta cantidad de masa renal aumentó la presión arterial en un promedio de solo 6 mm Hg. Luego, se les dio a los perros una solución salina para beber en lugar de agua. Debido a que la solución salina no logra calmar la sed, los perros bebieron de dos a cuatro veces el volumen normal y, en unos pocos días, su presión arterial promedio se elevó a aproximadamente 40 mm Hg por encima de lo normal. Después de 2 semanas, los perros recibieron nuevamente agua del grifo en lugar de solución salina; la presión volvió a la normalidad en 2 días. Finalmente, al final del experimento, a los perros se les dio solución salina nuevamente, y esta vez la presión subió mucho más rápidamente a un nivel alto, demostrando nuevamentehipertensión de carga de volumen.

Si se consideran nuevamente los determinantes básicos de la regulación de la presión arterial a largo plazo, es evidente por qué ocurrió la hipertensión en el experimento de carga de volumen ilustrado en Figura 19-7.. Primero, la reducción de la masa renal al 30% de lo normal redujo en gran medida la capacidad de los riñones para excretar sal y agua. Por lo tanto, la sal y el agua se acumularon en el cuerpo y, en pocos días, elevaron la presión arterial lo suficiente como para excretar el exceso de sal.e ingesta de agua.



F i gura 19-7. El efecto promedio sobre la p r esión arterial de beber solución salina al 0,9% (NaCl al 0,9%) en lugar de agua en

perros con el 70% de su tejido renal eliminado. (Modificado de Langston JB, Guyton AC, Douglas BH, et al: Efecto de los cambios en la ingesta de sal sobre la presión arterial y la función renal en perros parcialmente nefrectomizados. Circ Res 12: 508, 1963.)

120

110

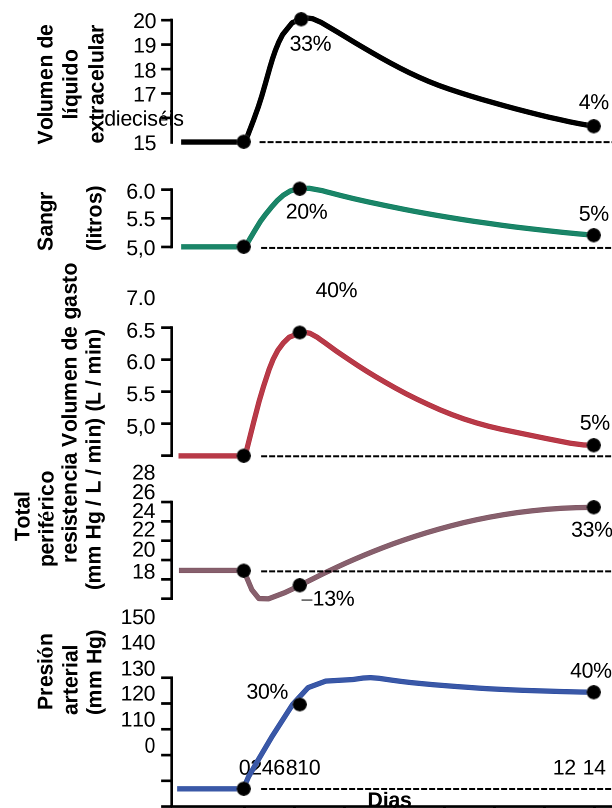
100

0

020 40 60 80100

Dias

Cambios secuenciales en la función circulatoria durante el desarrollo de hipertensión de carga de volumen. Es especialmente instructivo estudiar los cambios secuenciales en la función circulatoria durante el desarrollo progresivo de hipertensión de carga de volumen (**Figura 19-8.**). Más o menos una semana antes del punto etiquetado como "0" días, la masa renal ya había disminuido a solo un 30% de lo normal. Luego, en este punto, la ingesta de sal y agua se incrementó a aproximadamente seis veces lo normal y se mantuvo en esta ingesta alta después. El efecto agudo fue aumentar el volumen de líquido extracelular, el volumen sanguíneo y el gasto cardíaco entre un 20% y un 40% por encima de lo normal. Simultáneamente, la presión arterial comenzó a aumentar, pero no tanto al principio como los volúmenes de líquido y el gasto cardíaco. La razón de este aumento más lento de la presión se puede discernir al estudiar la curva de resistencia periférica total, que muestra una disminución inicial en la resistencia periférica total. Esta disminución fue causada por el mecanismo barorreceptor discutido enCapítulo 18, que atenuó transitoriamente el aumento de presión. Sin embargo, después de 2 a 4 días, los barorreceptores se adaptaron (reiniciaron) y ya no pudieron evitar el aumento de presión. En este momento, la presión arterial había aumentado casi a su altura máxima debido al aumento del gasto cardíaco, aunque la resistencia periférica total todavía estaba casi en el nivel normal.



Después de que ocurrieran estos cambios agudos tempranos en las variables circulatorias, ocurrieron cambios secundarios más prolongados durante las siguientes semanas. Especialmente importante fue un aumento progresivo en la resistencia periférica total, mientras que al mismo tiempo el gasto cardíaco disminuyó hacia la normalidad, al menos en parte como resultado del mecanismo de autorregulación del flujo sanguíneo a largo plazo discutido enCap- ter 17 y anteriormente en este capítulo. Es decir, después de que el gasto cardíaco se había elevado a un nivel alto y había iniciado la hipertensión, el exceso de flujo sanguíneo a través de los tejidos provocó la constricción progresiva de las arteriolas locales, devolviendo así el flujo sanguíneo local en los tejidos corporales. demanda y también el gasto cardíaco hacia la normalidad mientras que simultáneamente causa un aumento secundario en la resistencia periférica total.

Tenga en cuenta que el volumen de líquido extracelular y el volumen de sangre también volvieron a la normalidad junto con la disminución del gasto cardíaco. Este resultado resultó de dos factores. En primer lugar, el aumento de la resistencia arteriolar disminuyó la presión capilar, lo que permitió que el líquido de los espacios tisulares se absorbiera nuevamente en la sangre. En segundo lugar, la presión arterial elevada ahora hizo que los riñones excretaran el exceso de volumen de líquido que inicialmente se había acumulado.mulado en el cuerpo.

Varias semanas después del inicio inicial de la carga de volumen, se encontraron los siguientes efectos:

1. Hipertensión
2. Aumento marcado de la resistencia periférica total
3. Retorno casi completo del volumen de líquido extracelular, el volumen de sangre y el gasto cardíaco a normal

Por lo tanto, podemos dividir la hipertensión de carga de volumen en dos etapas secuenciales. La primera etapa resulta de aumento del volumen de líquido que provoca un aumento del gasto cardíaco.
Este aumento del gasto cardíaco media la hipertensión. La segunda etapa de la hipertensión de carga de volumen se caracteriza por una presión arterial alta y una alta resistencia periférica total, pero un retorno del gasto cardíaco tan cercano a la normalidad que las técnicas de medición habituales con frecuencia no pueden detectar un nivel cardíaco anormalmente elevado.producción.

Por lo tanto, el aumento de la resistencia periférica total en la hipertensión de carga de volumen se produce después de que se ha desarrollado la hipertensión y, por lo tanto, es secundaria a la hipertensión en lugar de ser la causa de la hipertensión.

Hipertensión de carga de volumen en pacientes que no tienen riñones pero que se

mantienen con un riñón artificial

Figura 19-8. Cambios progresivos en importantes variables del sistema circulatorio durante las primeras semanas de hipertensión de carga de volumen. Nótese especialmente el aumento inicial del gasto cardíaco como causa básica de la hipertensión. Posteriormente, el mecanismo de autorregulación devuelve el gasto cardíaco casi a la normalidad al mismo tiempo que provoca un aumento secundario en la resistencia periférica total. (Modificado de Guyton AC: Presión arterial e hipertensión. Filadelfia: WB Saunders, 1980.)

Cuando un paciente se mantiene con un riñón artificial, es especialmente importante mantener el volumen de líquido corporal del paciente en un nivel normal eliminando la cantidad adecuada de agua y sal cada vez que el paciente se somete a diálisis. Si no se realiza este paso y se permite que aumente el volumen de líquido extracelular, la hipertensión se desarrolla casi invariablemente exactamente de la misma manera que se muestra.

en Figura 19-8. Es decir, el gasto cardíaco aumenta al principio y provoca hipertensión. Luego, el mecanismo de autorregulación devuelve el gasto cardíaco a la normalidad mientras provoca un aumento secundario en la resistencia periférica total. Por tanto, al final, la hipertensión parece ser un tipo de hipertensión de alta resistencia periférica, aunque la causa inicial es la acumulación excesiva de volumen.

Hipertensión causada por exceso de aldosterona

Otro tipo de carga de volumen la hipertensión es causada por un exceso de aldosterona en el cuerpo o, ocasionalmente, por un exceso de otros tipos de esteroides. En ocasiones, un pequeño tumor en una de las glándulas suprarrenales secreta grandes cantidades de aldosterona, que es la afección denominada aldosteronismo primario. Como se discutió enCapítulos 28 y 30, La aldosterona aumenta la tasa de reabsorción de sal y agua por los túbulos de los riñones, aumentando así el volumen sanguíneo, el volumen del líquido extracelular y la presión arterial. Si se aumenta la ingesta de sal al mismo tiempo, la hipertensión se vuelve aún mayor. Además, si la afección persiste durante meses o años, el exceso de presión arterial suele provocar cambios patológicos en los riñones que hacen que los riñones retengan aún más sal y agua además de la provocada directamente por la aldosterona. Por lo tanto, la hipertensión a menudo finalmente se vuelve severa hasta el puntode ser letal.

Aquí nuevamente, en las primeras etapas de este tipo de hipertensión
sión, el gasto cardíaco a menudo aumenta pero, en etapas posteriores, el gasto cardíaco generalmente vuelve casi a la normalidad, mientras que la resistencia periférica total se eleva secundariamente, como se explicó anteriormente en el capítulo para hipertensión de carga de volumen.

PAPEL DE LA RENINA-ANGIOTENSINA SISTEMA DE CONTROL DE PRESIÓN ARTERIAL

Además de la capacidad de los riñones para controlar la presión arterial a través de cambios en el volumen de líquido extracelular, los riñones también tienen otro mecanismo poderoso para controlar la presión, el sistema renina-angiotensina.

Renina es una enzima proteica liberada por los riñones cuando la presión arterial desciende demasiado. A su vez, eleva la presión arterial de varias formas, ayudando así a corregirla caída inicial de presión.

COMPONENTES DEL SISTEMA RENIN-ANGIOTENSINA

Figura 19-9. muestra los principales pasos funcionales

mediante los cuales el sistema renina-angiotensina ayuda a regular la presión arterial. La renina se sintetiza y almacena en las células yuxtaglomerulares (células JG) de los riñones. Las células JG son células de músculo liso modificadas ubicadas principalmente en las paredes de las arteriolas aferentes inmediatamente proximales a los glomérulos. Múltiples factores controlan la secreción de renina, incluido el

sistema nervioso simpático, diversas hormonas y autacoides locales como prostaglandinas, óxido nítrico y endotelina. Cuando la presión arterial cae, las células JG liberanrenina por al menos tres mecanismos principales:

1. *Barorreceptores sensibles a la presión* en las células JG responden a la disminución de la presión arterial con aumento liberación de renina.
2. *Disminución del suministro de cloruro de sodio a las células de la mácula densa.* en el túbulo distal temprano estimula la liberación de renina (discutido más adelante en Capitulo 27)
3. *Aumento de la actividad del sistema nervioso simpático.* Estimula la liberación de renina activando los receptores beta-adrenérgicos en las células JG. La estimulación simpática también activa los receptores alfa-adrenérgicos, que pueden aumentar la reabsorción renal de cloruro de sodio y reducir la tasa de filtración glomerular en casos de fuerte activación simpática. El aumento de la actividad simpática renal también mejora la sensibilidad de los mecanismos de los barorreceptores renales y de la mácula densa.para la liberación de renina.

La mayor parte de la renina ingresa a la sangre renal y luego sale de los riñones para circular por todo el cuerpo. Sin embargo, pequeñas cantidades de renina permanecen en los líquidos locales del riñón e inician varias funciones intrarrenales.

La renina en sí misma es una enzima, no una sustancia vasoactiva. Como se muestra enFigura 19-9., la renina actúa enzimáticamente sobre otra proteína plasmática, una globulina llamada sustrato de renina (o angiotensinógeno), para liberar un péptido de 10 aminoácidos, angiotensina I. La angiotensina I tiene un vasoconstrictor leve

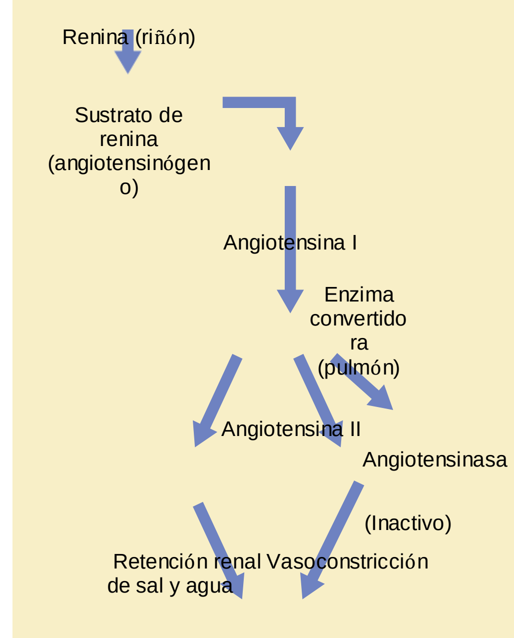


Figura 19-9. El mecanismo vasoconstrictor renina-angiotensina para el control de la presión arterial.

propiedades, pero no lo suficiente como para causar cambios significativos en la función circulatoria. La renina persiste en la sangre durante 30 a 60 minutos y continúa provocando la formación demás angiotensina I durante todo este tiempo.

En unos pocos segundos o minutos después de la formación de la angiotensina I, se separan dos aminoácidos adicionales de la angiotensina I para formar el péptido angiotensina II de 8 aminoácidos. Esta conversión ocurre en gran medida en los pulmones mientras la sangre fluye a través de los vasos pequeños.
de los pulmones, catalizada por una enzima llamada enzima convertidora de angiotensina (ECA) que está presente en el endotelio de los vasos pulmonares. Otros tejidos, como los riñones y los vasos sanguíneos, también contienen ECA y, por lo tanto, formanangiotensina II localmente.

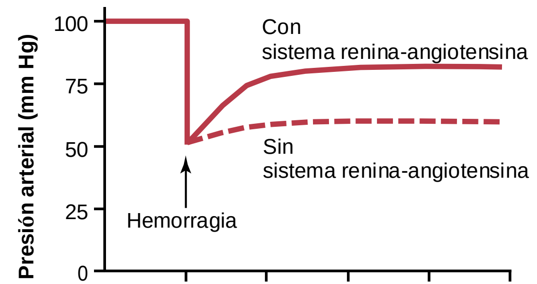
La angiotensina II es un vasoconestrictor extremadamente poderoso y también afecta la función circulatoria de otras formas. Sin embargo, persiste en la sangre sólo durante 1 o 2 minutos porque es rápidamente inactivada por múltiples enzimas sanguíneas y tisulares denominadas colectivamente angiotensinasas.

La angiotensina II tiene dos efectos principales que pueden elevar la presión arterial. El primero de ellos, la vasoconstricción en muchas áreas del cuerpo, ocurre rápidamente. La vasoconstricción se produce intensamente en las arteriolas y menos en las venas. La constricción de las arteriolas aumenta la resistencia periférica total, elevando así la presión arterial, como se demuestra en la parte inferior de**Figura 19-9.**. Además, la constricción leve de las venas promueve un mayor retorno venoso de sangre al corazón, lo que ayuda al corazón.bomba contra la presión creciente.

El segundo medio principal por el cual la angiotensina II aumenta la presión arterial es la disminución de la excreción de sal y agua por los riñones debido a la estimulación de la secreción de aldosterona, así como los efectos directos sobre los riñones. La retención de sal y agua por parte de los riñones aumenta lentamente el volumen de líquido extracelular, que luego aumenta la presión arterial durante las horas y los días posteriores. Este efecto a largo plazo, a través de las acciones directas e indirectas de la angiotensina II sobre los riñones, es incluso más poderoso que el mecanismo vasoconstrictor agudo en eventualelevando la presión arterial.

Rapidez e intensidad de la respuesta de la presión vasoconstrictora al sistema renina-angiotensina

Figura 19-10 muestra un experimento que demuestra el efecto de la hemorragia sobre la presión arterial en dos condiciones distintas: (1) con el funcionamiento del



UNIDAD

sistema renina-angiotensina; y (2) después de bloquear el sistema con un anticuerpo bloqueador de renina. Tenga en cuenta que después de una hemorragia, lo suficiente como para causar una disminución aguda de la presión arterial a 50 mm Hg, la presión arterial volvió a subir a 83 mm Hg cuando el sistema renina-angiotensina estaba en funcionamiento. Por el contrario, subió a sólo 60 mm Hg cuando se bloqueó el sistema renina-angiotensina. Este fenómeno muestra que el sistema renina-angiotensina es lo suficientemente potente como para devolver la presión arterial al menos a la mitad de su recorrido a la normalidad en unos pocos minutos después de una hemorragia grave. Por lo tanto,

010203040

Minutos

Figura 19-10. El efecto compensador de la presión del sistema vasoconstrictor renina-angiotensina después de una hemorragia grave. (Extraído de experimentos del Dr. Royce Brough.)

este sistema puede salvar vidas servicio al cuerpo, especialmente cialmente en shock circulatorio.

Tenga en cuenta también que la renina-angiotensina El sistema vasoconstrictor requiere unos 20 minutos para volverse completamente activo. Por lo tanto, es algo más lento para el control de la presión arterial que los reflejos nerviosos y simpáticos.sistema norepinefrina-epinefrina.

La angiotensina II provoca retención renal de sal y agua: un medio importante para el control a largo plazo de la presión arterial

La angiotensina II hace que los riñones retengan tanto sal como agua de dos formas principales:

1. La angiotensina II actúa directamente en los riñones para causar retención de sal y agua.
2. La angiotensina II estimula las suprarrenales. glándulas para secretar aldosterona, y la aldosterona a su vez aumenta la reabsorción de sal y agua por los túbulos renales.

Por lo tanto, cada vez que circulan cantidades excesivas de angiotensina II en la sangre, todo el mecanismo de fluidos renal-corporal a largo plazo para el control de la presión arterial se ajusta automáticamente a un nivel de presión arterial más alto que normal.

Mecanismos de los efectos renales directos de la angiotensina II para causar retención renal de sal y agua. La angio-tensina tiene varios efectos renales directos que hacen que los riñones retengan sal y agua. Un efecto importante es la constricción de las arteriolas renales, especialmente las arteriolas eferentes glomerulares, disminuyendo así el flujo sanguíneo a través de los riñones. El lento flujo de sangre reduce la presión en los capilares peritubulares, lo que aumenta la reabsorción de líquido de los túbulos. La angiotensina II también tiene importantes acciones directas sobre las células tubulares para aumentar la reabsorción tubular de sodio y agua, como se analiza enCapítulo 28. Los efectos combinados de la angiotensina II a veces pueden disminuir la producción de orina a menos de una quinta parte de lo normal.

La angiotensina II aumenta la retención de agua y sal de los riñones al estimular la aldosterona. La angiotensina II es también uno de los estimuladores más potentes de la secreción de aldos- terona por las glándulas suprarrenales, como discutiremos en relación con la regulación de los fluidos corporales en Capítulo 30

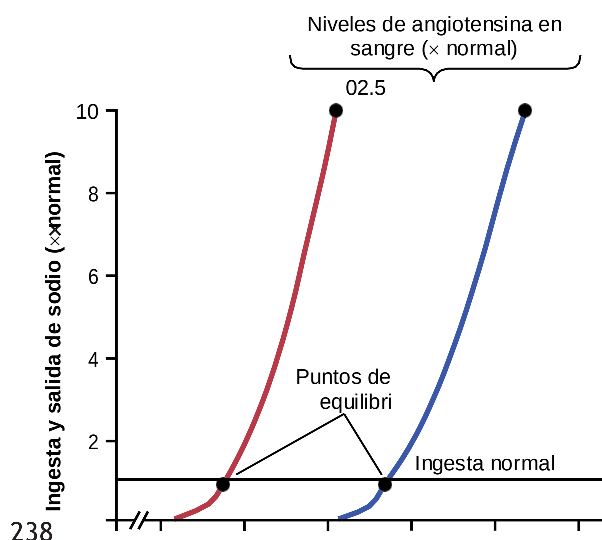
y en relación con la función de la glándula suprarrenal en Capítulo 78. Por lo tanto, cuando se activa el sistema renina-angiotensina, la tasa de secreción de aldosterona también suele aumentar; Una función posterior importante de la aldosterona es provocar un marcado aumento de la reabsorción de sodio por los túbulos renales, aumentando así el sodio del líquido extracelular corporal total y, como ya se ha explicado, el volumen del líquido extracelular. Por tanto, tanto el efecto directo de la angiotensina II sobre los riñones como su efecto actuando a través de la aldosterona son importantes en la presión arterial a largo plazo.control.

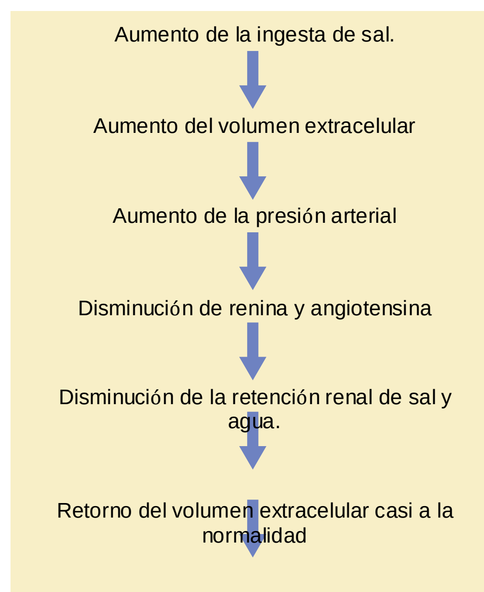
Análisis cuantitativo de los cambios de presión arterial causados por angiotensina II. Figura 19-11 muestra un análisis cuantitativo del efecto de la angiotensina en la presión arterial
control seguro. Esta figura muestra dos curvas de función renal,
así como una línea que representa un nivel normal de ingesta de sodio. La curva de función renal de la izquierda es la medida en perros cuyo sistema renina-angiotensina había sido bloqueado por un fármaco inhibidor de la ECA que bloquea la conversión de angiotenina I en angiotensina II. La curva de la derecha se midió en perros a los que se les había infundido continuamente angiotensina II a un nivel de aproximadamente 2,5 veces la velocidad normal de formación de angiotensina en la sangre. Nótese el desplazamiento de la curva de gasto renal hacia niveles de presión más altos bajo la influencia de la angiotensina II. Este cambio es causado por los efectos directos de la angiotensina II en el riñón y el efecto indirecto que actúa a través de la aldoster-una secreción, como se explicó anteriormente.

Finalmente, observe los dos puntos de equilibrio, uno para angiotensina cero que muestra un nivel de presión

Papel del sistema renina-angiotensina en el mantenimiento de una presión arterial normal a pesar de grandes variaciones en la ingesta de sal

Una de las funciones más importantes del sistema renina-angiotensina es permitir que una persona ingiera cantidades muy pequeñas o muy grandes de sal sin causar cambios importantes en el volumen del líquido extracelular o la presión arterial. Esta función se explica porFigura 19-12, lo que muestra que el efecto inicial de una mayor ingesta de sal es elevar el volumen de líquido extracelular, lo que tiende a elevar la presión arterial. Múltiples efectos del aumento de la ingesta de sal, incluidos pequeños aumentos en la presión arterial y efectos independientes de la presión, reducen la tasa de secreción de renina y formación de angiotensina II, que luego ayuda a eliminar la sal adicional con incrementos mínimos en el volumen de líquido extracelular o la presión arterial. Por lo tanto, el sistema renina-angiotensina es un mecanismo de retroalimentación automática que ayuda a mantener la presión arterial en o cerca del nivel normal, incluso cuando se aumenta la ingesta de sal. Cuando la ingesta de sal se reduce por debajo de lo normal, se producen efectos exactamente opuestos.Para enfatizar la eficacia del sistema renina-angiotensina para controlar la presión arterial, cuando el sistema funciona normalmente, la presión generalmente no aumenta más de 4 a 6 mm Hg en respuesta a un aumento de hasta 100 veces en la ingesta de sal (Figura 19-13). Por el contrario, cuando se evita la supresión habitual de la formación de angiotensina debido a la infusión continua de pequeñas cantidades de angiotensina II de modo que los niveles en sangre no pueden disminuir, el mismo aumento en la ingesta de sal puede hacer que la presión aumente en 40 mm Hg o más (verFigura 19-13). Cuando la ingesta de sal se reduce a una décima parte de lo normal, la presión arterial apenas cambia mientras el sistema renina-angiotensina funcione normalmente. Sin embargo, cuando la angiotensina II





0

0 6080100120140160

Presión arterial (mm Hg)

Figura 19-11. El efecto de dos niveles de angiotensina II en sangre sobre la curva de gasto renal que muestra la regulación de la presión arterial en un punto de equilibrio de 75 mm Hg, cuando el nivel de angiotensina II es bajo, y a 115 mm Hg, cuando el nivel de angiotensina II es elevado.

Figura 19-12. Eventos secuenciales en los que el aumento de la ingesta de sal aumenta la presión arterial, pero la disminución de retroalimentación en la actividad del sistema renina-angiotensina devuelve la presión arterial casi al nivel normal.

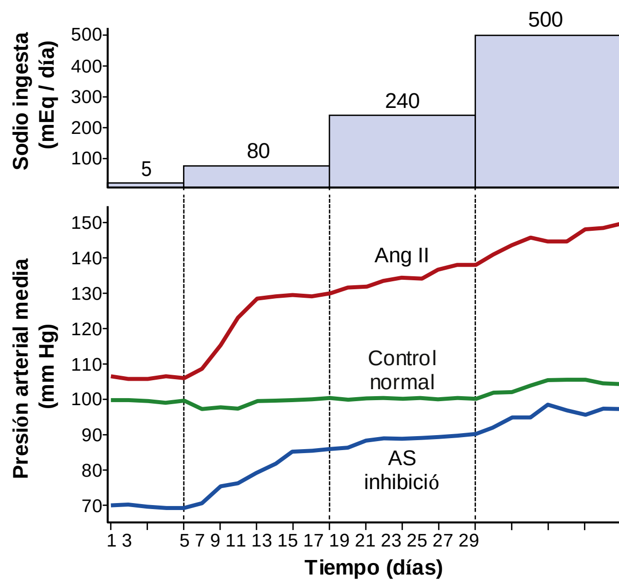


Figura 19-13. Cambios en la presión arterial media durante cambios crónicos en la ingesta de sodio en perros de control normales y en perros tratados con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) para bloquear la formación de angiotensina II (Ang II) o infundidos con Ang II para prevenir la aparición de Ang II. siendo reprimido. La ingesta de sodio se nivel. (Modificado de Hall JE, Guyton AC, Smith MJ Jr, et al: Presión arterial y función renal durante cambios crónicos en la ingesta de sodio: papel de la angiotensina. Am J Physiol 239: F271, 1980.)

la formación se bloquea con un inhibidor de la ECA, la presión arterial disminuye notablemente a medida que se reduce la ingesta de sal (ver **Figura 19-13**). Por lo tanto, el sistema renina-angiotensina es quizás el sistema más poderoso del cuerpo para adaptarse a amplias variaciones en la ingesta de sal con cambios mínimos en presion arterial.

HIPERTENSIÓN CAUSADA POR RENINA - TUMOR SECRETANTE O ISQUEMIA RENAL

En ocasiones, un tumor de las células JG secretoras de renina se produce y secreta grandes cantidades de renina, lo que provoca la formación de grandes cantidades de angiotensina II. En todos los pacientes en los que se ha producido este fenómeno, se ha desarrollado hipertensión grave. Además, cuando se infunden grandes cantidades de angiotensina II de forma continua durante días o semanas en animales, se desarrolla una hipertensión grave a largo plazo similar.

Ya hemos señalado que la angiotensina II puede aumentar la presión arterial de dos formas:

1. Al restringir el arteriolas en todo el cuerpo, aumentando así la resistencia periférica total y la presión arterial; Este efecto ocurre en segundos después de que uno comienza a infundir grandes cantidades deangiotensina II.
2. Haciendo que los riñones retengan sal y agua; Durante un período de días, incluso cantidades moderadas de angio-tensina II pueden causar hipertensión a través de sus acciones renales, la principal causa de la enfermedad a largo plazo.elevación de la presión arterial.

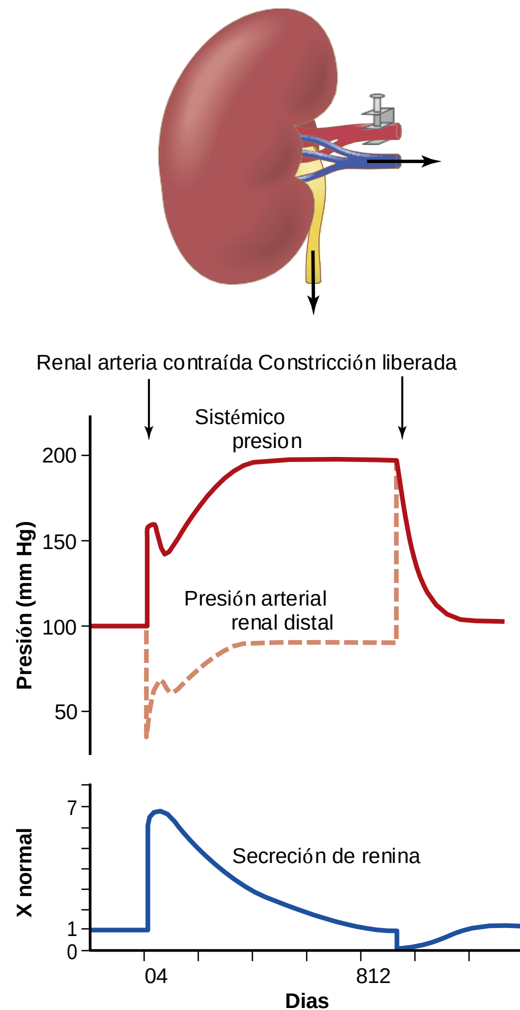


Figura 19-14. Efecto de colocar una pinza de constricción en el riñón arteria de un riñón después de que se haya extraído el otro riñón. Obsérvense los cambios en la presión arterial sistémica, la presión de la arteria renal distal a la pinza y la tasa de secreción de renina. La hipertensión resultante se llama hipertensión de Goldblatt de un riñón.

Hipertensión de Goldblatt de un riñón. Cuando se extrae un riñón, y se coloca un constrictor en la arteria renal del riñón restante, como se muestra en **Figura 19- 14**, el efecto inmediato es una presión muy reducida en la arteria renal más allá de la constrictor, como lo demuestra la curva punteada de la figura. Luego, en segundos o minutos, la presión arterial sistémica comienza a subir y continúa aumentando durante varios días. Por lo general, la presión aumenta rápidamente durante la primera hora aproximadamente, y este efecto es seguido por un aumento adicional más lento durante los próximos días. Cuando la presión arterial sistémica alcanza su nuevo nivel de presión estable, la presión arterial renal distal a la constricción (la curva punteada en la figura) habrá regresado casi completamente a la normalidad. La hipertensión producida de esta manera se llama hipertensión de Goldblatt de un riñón en honor a Harry Goldblatt, quien estudió por primera vez las importantes características cuantitativas de la hipertensión arterial.sión causada por la constricción de la arteria renal.

El aumento temprano de la presión arterial en la hipertensión de Goldblatt

La tensión es causada por el vasoconstrictor renina-angiotensina.

mecanismo. Es decir, debido a un flujo sanguíneo deficiente a través del riñón después de una constricción aguda de la arteria renal, el riñón secreta grandes cantidades de renina, como lo demuestra la curva más baja en**Figura 19-14**, y esta acción aumenta los niveles de angiotensina II y aldosterona en la sangre. La angiotensina II, a su vez, eleva la presión arterial de forma aguda. La secreción de renina se eleva a un pico en aproximadamente 1 o 2 horas, pero vuelve casi a la normalidad en 5 a 7 días porque la presión arterial renal en ese momento también ha vuelto a la normalidad, por lo que el riñón ya no estáisquémico.

El segundo aumento de la presión arterial es causado por la retención de sal y agua por el riñón constreñido, que también es estimulado por la angiotensina II y la aldosterona. En 5 a 7 días, el volumen de líquido corporal aumenta lo suficiente como para elevar la presión arterial a su nuevo nivel sostenido. El valor cuantitativo de este nivel de presión sostenida está determinado por el grado de constricción de la arteria renal. Es decir, la presión aórtica debe aumentar lo suficiente para que la presión arterial renal distal al constrictor sea lo suficientemente alta como para causarproducción de orina normal.

Un escenario similar ocurre en pacientes con estenosis de la arteria renal de un solo riñón remanente, como ocurre a veces después de que una persona recibe un trasplante de riñón. Además, los aumentos funcionales o patológicos de la resistencia de las arteriolas renales, debido a la aterosclerosis o niveles excesivos de vasoconstrictores, pueden causar hipertensión a través de los mismos mecanismos que la constricción de las principales arterias.arteria renal.

Hipertensión de Goldblatt de dos riñones. La hipertensión también puede resultar cuando la arteria de un solo riñón está constreñida mientras que la arteria del otro riñón es normal. El riñón constreñido secreta renina y también retiene sal y agua debido a la disminución de la presión arterial renal en este riñón. Entonces, el riñón opuesto "normal" retiene sal y agua debido a la renina producida por el riñón isquémico. Esta renina provoca una mayor formación de angiotensina II y aldosterona, las cuales circulan hacia el riñón opuesto y hacen que también retenga sal y agua. Por lo tanto, ambos riñones, pero por diferentes razones, se convierten en retenedores de sal y agua. En consecuencia, hiperten-sion se desarrolla.

los clínico contrapartida de dos riñones Goldblatt

La hipertensión ocurre cuando hay estenosis de una sola arteria renal, por ejemplo, causada por aterosclerosis, en una persona que tiene dos riñones.

Hipertensión causada por riñones enfermos que secretan renina de forma crónica. A menudo, las áreas parcheadas de uno o ambos riñones están enfermas y se vuelven isquémicas debido a las constricciones o infartos vasculares locales, mientras que otras áreas de los riñones son normales. Cuando ocurre esta situación, ocurren efectos casi idénticos a los del tipo de hipertensión de Goldblatt de dos riñones. Es decir, el tejido renal isquémico en parches secreta renina que, a su vez, al actuar mediante la formación de angiotensina II, causa

la masa renal restante también para retener sal y agua. Una de las causas más comunes de hipertensión renal, especialmente en personas mayores, es este riñón isquémico irregular.enfermedad.

Otros tipos de hipertensión causada por combinaciones de carga de volumen y vasoconstricción

Hipertensión en la parte superior del cuerpo causada por coartación de la aorta. Uno de cada pocos miles de bebés nace con constricción o bloqueo patológico de la aorta en un punto más allá de las ramas arteriales aórticas a la cabeza y los brazos pero proximal a las arterias renales, una condición llamada coartación de la aorta. Cuando esto ocurre, el flujo sanguíneo a la parte inferior del cuerpo es transportado por múltiples arterias colaterales pequeñas en la pared del cuerpo, con mucha resistencia vascular entre la aorta superior y la aorta inferior. Como consecuencia, la presión arterial en la parte superior del cuerpo puede ser entre un 40% y un 50% más alta que la de la parte inferior del cuerpo. El mecanismo de esta hipertensión de la parte superior del cuerpo es casi idéntico al de un riñón Goldblatt hipertension. Es decir, cuando se coloca un constrictor en la aorta por encima de las arterias renales, la presión arterial en ambos riñones desciende al principio, se secreta renina, se forman angiotensina y aldosterona y se produce hipertensión en la parte superior del cuerpo. La presión arterial en la parte inferior del cuerpo a nivel de los riñones se eleva aproximadamente a lo normal, pero la presión alta persiste en la parte superior del cuerpo. Los riñones ya no son isquémicos y, por tanto, la secreción de renina y la formación de angiotensina y aldosterona vuelven a niveles casi normales. Asimismo, en la coartación de la aorta, la presión arterial en la parte inferior del cuerpo suele ser casi normal, mientras que la presión en la la parte superior del cuerpo es mucho más alta de lo normal.

Papel de la autorregulación en la hipertensión causada por coartación aórtica. Una característica importante de la hipertensión causada por la coartación aórtica es que el flujo sanguíneo en los brazos, donde la presión puede estar entre un 40% y un 60% por encima de lo normal, es casi exactamente normal. Además, el flujo sanguíneo en las piernas, donde la presión no está elevada, es casi exactamente normal. ¿Cómo podría ser esto, con la presión en la parte superior del cuerpo entre un 40% y un 60% mayor que en la parte inferior del cuerpo? No hay diferencias en las sustancias vasoconstrictoras en la sangre de la parte superior e inferior del cuerpo porque la misma sangre fluye a ambas áreas. Asimismo, el sistema nervioso inerva ambas áreas de la circulación de manera similar, por lo que no hay razón para creer que exista una diferencia en el control nervioso de los vasos sanguíneos. La razón principal es que la autorregulación a largo plazo se desarrolla de manera tan casi completa que los mecanismos locales de control del flujo sanguíneo han compensado casi al 100% las diferencias de presión. El resultado es que tanto en el área de alta presión como en el área de baja presión,de acuerdo con el nivel de presión.

Hipertensión en la preeclampsia (toxemia del embarazo). Un síndrome llamado preeclampsia (también llamado toxemia del embarazo) se desarrolla en aproximadamente el 5% al 10% de las mujeres embarazadas. Una de las manifestaciones de la preeclampsia.
es hipertensión que generalmente desaparece después del parto del bebé. Aunque las causas precisas de la preeclampsia no se comprenden completamente, se cree que la isquemia de la placenta y la posterior liberación por la placenta de factores tóxicos

para jugar un papel en causar muchos de las manifestaciones de este trastorno, incluida la hipertensión en la madre. Las sustancias liberadas por la placenta isquémica, a su vez, causan disfunción de las células endoteliales vasculares en todo el cuerpo, incluidos los vasos sanguíneos de los riñones. Esta disfunción endotelial disminuye la liberación de óxido nítrico y otras sustancias vasodilatadoras, provocando vasoconstricción, disminución de la tasa de filtración de líquido desde los glomérulos hacia los tumores renales, alteración de la natriuresis de la presión renal y el desarrollo dement de la hipertensión.

Otra anomalía patológica lo que puede contribuir a la hipertensión en la preeclampsia es el engrosamiento de las membranas glomerulares renales (quizás causado por un proceso autoinmune), que también reduce la tasa de filtración del líquido glomerular. Por razones obvias, el nivel de presión arterial requerido para provocar la formación normal de orina se eleva y el nivel de presión arterial a largo plazo se eleva correspondientemente. Estos pacientes son especialmente propensos a grados adicionales de hipertensión cuandotiene una ingesta excesiva de sal.

Hipertensión neurogénica. *Hipertensión neurogénica aguda* puede ser causado por una fuerte estimulación del sistema nervioso simpático. Por ejemplo, cuando una persona se excita por cualquier motivo o durante estados de ansiedad, el sistema simpático se estimula excesivamente, se produce vasoconstricción periférica en todas partes del cuerpo y se produce una agudasobreviene hipertensión.

Otro tipo de hipertensión neurogénica aguda ocurre cuando se cortan los nervios que salen de los barorreceptores o cuando se destruye el tractus solitario en cada lado del bulbo raquídeo. Estas son las áreas donde los nervios de los barorreceptores carótidos y aórticos se conectan en el tronco del encéfalo. El cese repentino de las señales nerviosas normales de los barorreceptores tiene el mismo efecto sobre los mecanismos de control de la presión nerviosa que una reducción repentina de la presión arterial en la aorta y las arterias carótidas. Es decir, la pérdida del efecto inhibidor normal sobre el centro vasomotor causado por las señales nerviosas de los barorreceptores normales permite que el centro vasomotor se vuelva repentinamente extremadamente activo y que la presión arterial media aumente desde 100 mm Hg hasta un máximo de 160 mm Hg. La presión vuelve a ser casi normal en aproximadamente 2 días porque la respuesta del centro vasomotor a la ausencia de la señal del barorreceptor se desvanece, lo que se denomina reajuste central del mecanismo de control de la presión del barorreceptor. Por lo tanto, la hipertensión neurogénica causada por la sección de los nervios barorreceptores es principalmente un tipo de hipertensión aguda, no crónica.

El sistema nervioso simpático también juega un papel importante en algunas formas de hipertensión crónica, en gran parte por la activación de los nervios simpáticos renales. Por ejemplo, el aumento de peso excesivo y la obesidad a menudo conducen a la activación del sistema nervioso simpático, que a su vez estimula los nervios simpáticos renales, altera la natriuresis por presión renal y causa hipertensión crónica. Estas anomalías parecen desempeñar un papel importante en un gran porcentaje de pacientes con hipertensión primaria (esencial), como se analiza más adelante.

Causas genéticas de la hipertensión. Se ha observado hipertensión hereditaria espontánea en varias cepas de animales, incluidas diferentes cepas de ratas y conejos y al menos una cepa de perros. En la cepa de ratas que se ha estudiado en mayor medida, la rata Okamoto espontáneamente hipertensa, hay evidencia de que en el desarrollo temprano

En caso de hipertensión, el sistema nervioso simpático es considerablemente más activo que en ratas normales. En las últimas etapas de este tipo de hipertensión, se han observado cambios estructurales en las nefronas de los riñones: (1) aumento de la resistencia arterial renal preglomerular, y (2) disminución de la permeabilidad de las membranas glomerulares. Estos cambios estructurales también podrían contribuir a la continuación a largo plazo de la hipertensión. En otras cepas de ratas hipertensas, también se ha observado deterioro de la función renal.

En humanos, varios Se han identificado diferentes mutaciones genéticas que pueden causar hipertensión. Estas formas de hipertensión se denominan hipertensión monogénica porque son causadas por la mutación de un solo gen. Una característica interesante de estos trastornos genéticos es que todos causan deterioro de la función renal, ya sea por una mayor resistencia de las arteriolas renales o por una reabsorción excesiva de sal y agua por los túbulos renales. En algunos casos, el aumento de la reabsorción se debe a mutaciones genéticas que aumentan directamente el transporte de sodio o cloruro en las células epiteliales tubulares renales. En otros casos, las mutaciones genéticas provocan un aumento de la síntesis o actividad de hormonas que estimulan la reabsorción de agua y sal en los túbulos renales. Así, en todos los trastornos hipertensivos monogénicos descubiertos hasta ahora, la última vía común hacia la hipertensión parece ser la

HIPERTENSIÓN PRIMARIA (ESENCIAL)

Se dice que alrededor del 90% al 95% de todas las personas que tienen hipertensión tienen hipertensión primaria, también conocida como hipertensión esencial por muchos médicos. Estos términos simplemente significan que la hipertensión es de origen desconocido, en contraste con las formas de hipertensión que son secundarias a causas conocidas, como la estenosis de la arteria renal o la mono-.formas génicas de hipertensión.

En la mayoría de los pacientes, el aumento de peso excesivo y un estilo de vida sedentario parecen desempeñar un papel importante en la causa de la hipertensión primaria. La mayoría de los pacientes con hipertensión tienen sobrepeso y los estudios de diferentes poblaciones han sugerido que el exceso de adiposidad puede representar hasta el 65% al 75% del riesgo de desarrollar hipertensión primaria. Los estudios clínicos han demostrado claramente el valor de la pérdida de peso para reducir la presión arterial en la mayoría de los pacientes con hipertensión, y las guías clínicas para el tratamiento de la hipertensión recomiendan aumentar la actividad física y la pérdida de peso como primer paso en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con hipertensión.

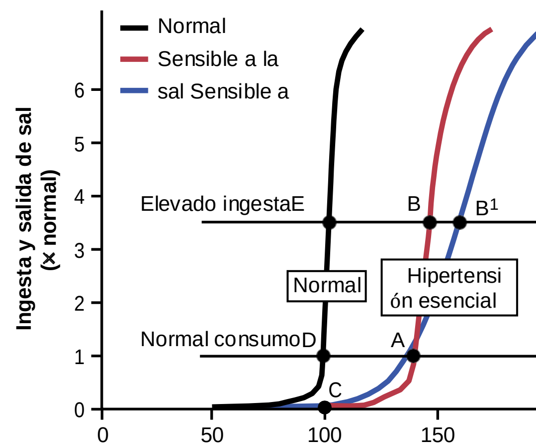
Las siguientes características de hipertensión primaria, entre otras, son causadas por un aumento de peso excesivo y obesidad:

1. *Aumenta el gasto cardíaco* en parte debido al flujo sanguíneo adicional requerido para el tejido adiposo adicional. Sin embargo, el flujo sanguíneo en el corazón, los riñones, el tracto gastrointestinal y el músculo esquelético también aumenta con el aumento de peso debido al aumento de la tasa metabólica y al crecimiento de los órganos y tejidos en respuesta a sus mayores demandas metabólicas. Como la hipertensión se mantiene durante muchos meses y

años, la resistencia vascular periférica total puede ser aumentado.

2. *Actividad del nervio simpático, especialmente en los riñones.*, aumenta en pacientes con sobrepeso. Las causas del aumento de la actividad simpática en las personas obesas no se comprenden completamente, pero los estudios han sugerido que las hormonas como la leptina que se liberan de las células grasas pueden estimular directamente múltiples regiones del hipotálamo, que a su vez tienen una influencia excitadora en los centros vasomotores de la la médula del cerebro. También hay evidencia de una sensibilidad reducida de los barorreceptores arteriales para amortiguar los aumentos de la presión arterial, así como la activación de los quimiorreceptores en personas obesas, especialmente en aquellas que también tiene apnea obstructiva del sueño.
3. *Los niveles de angiotensina II y aldosterona aumentan en muchos pacientes obesos.* Este aumento puede deberse en parte al aumento de la estimulación del nervio simpático, que aumenta la liberación de renina por los riñones y, por lo tanto, la formación de angiotensina II, que a su vez estimula a la glándula suprarrenal a se- Creta aldosterona.
4. *El mecanismo de natriuresis de presión renal está alterado y los riñones no excretan adecuadamente cantidades de sal y agua a menos que la presión arterial sea alta o la función renal mejore de alguna manera.* Si la presión arterial media en la persona con hipertensión esencial es de 150 mm Hg, la reducción aguda de la presión arterial media al valor normal de 100 mm Hg (pero sin alterar de otra manera la función renal excepto por la disminución de la presión) causará anuria casi total . La persona entonces retendrá sal y agua hasta que la presión vuelva al valor elevado de 150 mm Hg. Las reducciones crónicas de la presión arterial con terapias antihipertensivas efectivas, sin embargo, generalmente no causan una retención marcada de sal y agua por los riñones porque estas terapias también mejoran la natriuresis por presión renal, como se discutió.más tarde.

Estudios experimentales en animales obesos y pacientes obesos han sugerido que la natriuresis de la presión renal alterada en la obesidad hipertensión es causada principalmente por un aumento de la reabsorción tubular renal de sal y agua debido al aumento de la actividad del nervio simpático y al aumento de los niveles de angiotensina II y aldosterona. Sin embargo, si la hipertensión no se trata eficazmente, también puede haber daño vascular en los riñones que puede reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar la gravedad de la hipertensión. Con el tiempo, la hipertensión no controlada asociada



con la obesidad y los trastornos metabólicos asociados puede provocar una lesión vascular grave y la pérdida completa del riñón.función.

Análisis gráfico del control de la presión arterial en Essential Hipertensión. Figura 19-15 es un análisis gráfico de la hipertensión esencial. Las curvas de esta figura se llaman

Presión arterial (mm Hg)

Figura 19-15. Análisis de la regulación de la presión arterial en (1) hipertensión esencial insensible a la sal e (2) hipertensión esencial sensible a la sal. (Modificado de Guyton AC, Coleman TG, Young DB, et al: Balance de sal y control de la presión arterial a largo plazo. Annu Rev Med 31:15, 1980.)

curvas de función renal con carga de sodio porque la presión arterial en cada caso aumenta muy lentamente, durante muchos días o semanas, aumentando gradualmente el nivel de ingesta de sodio. El tipo de curva de carga de sodio se puede determinar aumentando el nivel de ingesta de sodio a un nuevo nivel cada pocos días y luego esperando que la producción renal de sodio se equilibre con la ingesta y, al mismo tiempo, registrando los cambios en la presión arterial.Cuando se usa este procedimiento en pacientes con hipertensión esencial, dos tipos de curvas, que se muestran a la derecha en **Figura 19-15**, se puede grabar; uno se llama (1) hipertensión insensible a la sal y el otro (2) hipertensión sensible a la sal. Tenga en cuenta en ambos casos que las curvas se desplazan hacia la derecha, a un nivel de presión más alto que para las personas con presión arterial normal. En el caso de la persona con hipertensión esencial insensible a la sal, la presión arterial no aumenta significativamente al cambiar de una ingesta normal de sal a una ingesta elevada de sal. Sin embargo, en pacientes que tienen hipertensión esencial sensible a la sal, el alto consumo de sal exacerba significativamente combate la hipertensión.

Se deben enfatizar dos puntos adicionales. Primero, la sensibilidad a la sal de la presión arterial no es un hallazgo de todo o nada, es cuantitativo, y algunas personas son más sensibles a la sal que otras. En segundo lugar, la sensibilidad a la sal de la presión arterial no es una característica fija; en cambio, la presión arterial generalmente se vuelve más sensible a la sal a medida que una persona envejece, especialmente después de los 50 o 60 años, cuando el número de unidades funcionales (nefronas) en los riñones comienza a aumentar.Disminuir gradualmente.

La razón de la diferencia entre la hipertensión esencial insensible a la sal y la hipertensión sensible a la sal está presumiblemente relacionada con diferencias estructurales o funcionales en los riñones de estos dos tipos de pacientes hipertensos. Por ejemplo, la hipertensión sensible a la sal puede ocurrir con diferentes tipos de enfermedad renal crónica debido a la

pérdida gradual de nefronas o debido al envejecimiento normal, como se describe en Capítulo 32. La función anormal del sistema renina-angiotensina también puede hacer que la presión arterial se vuelva sensible a la sal, como se discutió anteriormente en este artículo.capítulo.

Tratamiento de la hipertensión esencial. Como primer paso,

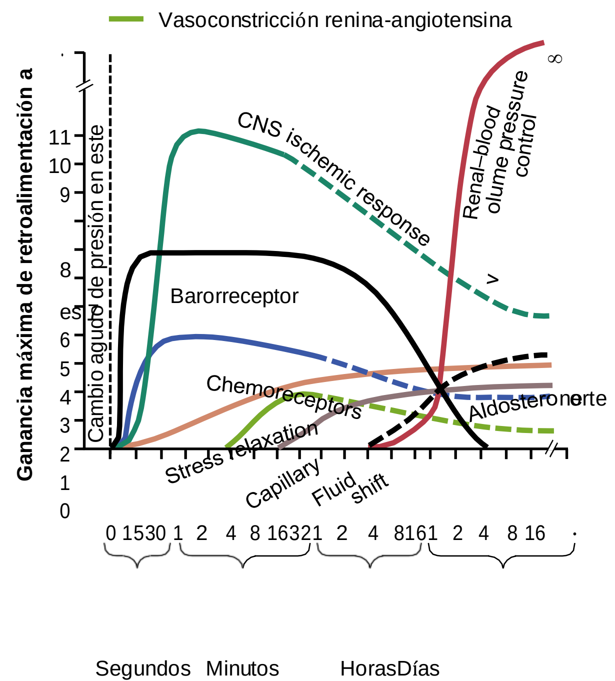
pautas actuales para el tratamiento de la hipertensión recomiendan modificaciones en el estilo de vida destinadas a aumentar la actividad física y la pérdida de peso en la mayoría de los pacientes. Desafortunadamente, muchos pacientes son incapaces de adelgazar y se debe iniciar un tratamiento farmacológico con antihipertensivos. Se utilizan dos clases generales de fármacos para tratar la hipertensión: (1) fármacos vasodilatadores, que aumentan el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular; y (2) fármacos natriuréticos o diuréticos, que disminuyen la reabsorción tubular de sal
y agua.

Los fármacos vasodilatadores suelen causar vasodilatación en muchos otros tejidos del cuerpo, así como en los riñones. Los diferentes vasodilatadores actúan de una de las siguientes formas: (1) inhibiendo las señales nerviosas simpáticas a los riñones o bloqueando la acción de la sustancia transmisora simpática sobre la vasculatura renal y los túbulos renales;
(2) relajando directamente el músculo liso de la vasculatura renal; o (3) bloqueando la acción del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la vasculatura renalo túbulos renales.

Los fármacos que reducen la reabsorción de sal y agua por los túbulos renales incluyen, en particular, fármacos que bloquean el transporte activo de sodio a través de la pared tubular; este bloqueo, a su vez, también evita la reabsorción de agua, como se explicó anteriormente en el capítulo. Estos fármacos natriuréticos o diuréticos se describen con mayor detalle enCapítulo 32.

RESUMEN DE SISTEMAS MULTIFACETADOS INTEGRADOS PARA

Está claro que la presión arterial no está regulada por un único sistema de control de la presión, sino por varios sistemas interrelacionados, cada uno de los cuales realiza una función específica. Por ejemplo, cuando una persona sangra tan intensamente que la presión cae repentinamente, el sistema de control de presión enfrenta dos problemas. El primero es la supervivencia; la presión arterial debe volver rápidamente a un nivel lo suficientemente alto como para que la persona pueda sobrevivir al episodio agudo. El segundo es devolver el volumen sanguíneo y la presión arterial eventualmente a sus niveles normales para que el sistema circulatorio



pueda restablecer la normalidad total, no simplemente volver a funcionar.los niveles necesarios para la supervivencia.

En Capítulo 18, vimos que la primera línea de defensa
contra los cambios agudos en la presión arterial es el sistema de control nervioso. En este capítulo, hemos enfatizado una segunda línea de defensa lograda principalmente por los mecanismos renales para el control a largo plazo de la presión arterial. Cómo-alguna vez, hay otras piezas al rompecabezas. **Figura 19-16**ayuda a juntar estas piezas.

Tiempo después de un cambio repentino de presión.

Figura 19-16. Potencia aproximada de varios mecanismos de control de la presión arterial en diferentes intervalos de tiempo después del inicio de una alteración de la presión arterial. Tenga en cuenta especialmente la ganancia casi infinita (∞) del mecanismo de control de la presión de los fluidos corporales renales que se produce después de unas pocas semanas. SNC, sistema nervioso central. (Modificado de Guyton AC: Presión arterial e hipertensión. Filadelfia: WB Saunders, 1980.)

Figura 19-16 muestra las respuestas de control aproximadas inmediatas (segundos y minutos) y a largo plazo (horas y días), expresadas como ganancia de retroalimentación, de ocho mecanismos de control de la presión arterial. Estos mecanismos se pueden dividir en tres grupos: (1) los que reaccionan rápidamente, en segundos o minutos; (2) los que responden durante un período de tiempo intermedio, es decir, minutos u horas; y
(3) aquellos que proporcionan regulación de la presión arterial a largo plazo ción durante días, meses y años.

Mecanismos de control de la presión arterial que actúan en segundos o minutos. Los mecanismos de control de la presión de acción rápida son casi en su totalidad reflejos nerviosos agudos u otras respuestas del sistema nervioso autónomo. Nota en**Figura 19-16** los tres mecanismos que muestran respuestas en segundos: (1) el mecanismo de retroalimentación del barorreceptor; (2) el mecanismo isquémico del sistema nervioso central; y (3) el mecanismo quimiorreceptor. Estos mecanismos no solo comienzan a reaccionar en segundos, sino que también son poderosos. Después de cualquier caída aguda de la presión, como podría ser causada por una hemorragia severa, los mecanismos nerviosos se combinan para causar lo siguiente: (1) constricción de las venas y transferencia de sangre al corazón; (2) aumento de la frecuencia cardíaca y la contractilidad del corazón para proporcionar una mayor capacidad de bombeo por parte del corazón; y (3) constricción de la mayoría de las arteriolas periféricas. Todos estos efectos ocurren casi instantáneamente para elevar la presión arterial nuevamente a un rango de supervivencia.

Cuando la presión se eleva demasiado repentinamente, como podría ocurrir en respuesta a una transfusión rápida de exceso de sangre, los mismos mecanismos de control operan en la dirección inversa, regresando nuevamente la presión a la normalidad.

Mecanismos de control de la presión arterial que actúan después de muchos minutos. Varios mecanismos de control de la presión exhiben respuestas significativas solo después de unos minutos después de un cambio agudo de la presión arterial. Tres de estos mecanismos, mostrados en**Figura 19-16**, son los siguientes: (1) el mecanismo vasoconstrictor renina-angiotensina; (2) relajación por estrés de la vasculatura; y (3) desplazamiento de fluido a través de las paredes de los capilares tisulares dentro y fuera de la circulación para reajustar el volumen de sangre según sea necesario.

Ya hemos descrito en detalle el papel del vasoconstrictor renina-angiotensina sistema para proporcionar un medio semiagudo para aumentar la presión arterial cuando sea necesario. El mecanismo de relajación del estrés se demuestra con el siguiente ejemplo. Cuando la presión en los vasos sanguíneos se vuelve demasiado alta, se estiran cada vez más durante minutos u horas; como resultado, la presión en los vasos cae hacia lo normal. Este estiramiento continuo de los vasos, llamado relajación de la tensión, puede servir como un "amortiguador" de presión a medio plazo.

El mecanismo de desplazamiento del líquido capilar significa simplemente que siempre que la presión capilar desciende demasiado, el líquido se absorbe de los tejidos a través de las membranas capilares y pasa a la circulación, lo que aumenta el volumen de sangre y aumenta la presión en la circulación. Por el contrario, cuando la presión capilar aumenta demasiado, se pierde líquido de la circulación hacia los tejidos, lo que reduce el volumen de sangre, así como prácticamente todas las presiones a lo largo.la circulación.

Estos tres intermedios la mayoría de los mecanismos se activan entre 30 minutos y varias horas. Durante este tiempo, los mecanismos nerviosos generalmente se vuelven cada vez menos efectivos, lo que ilustra la importancia de estas medidas de control de la presión no nerviosas a medio plazo.

Mecanismos a largo plazo para la regulación de la presión arterial. El objetivo de este capítulo ha sido explicar el papel de los riñones en el control a largo plazo de la presión arterial. A la extrema derecha en**Figura 19-16** Se muestra el mecanismo de control de la presión renal-volumen sanguíneo, que es el mismo que el mecanismo de control de la presión renal-líquido corporal, demostrando que toma algunas horas comenzar a mostrar una respuesta significativa. Sin embargo, eventualmente desarrolla una ganancia de retroalimentación para el control de la presión arterial que es casi igual al infinito. Esto significa que este mecanismo puede eventualmente devolver la presión arterial casi completamente, no solo parcialmente, al nivel de presión que proporciona la salida normal de sal y agua por los riñones.

Muchos factores pueden afectar el nivel de regulación de la presión del mecanismo de líquido renal-corporal. Uno de estos, mostrado en**Figura 19-16**, es aldosterona. Una disminución de la presión arterial conduce en cuestión de minutos a un aumento de la secreción de aldosterona y, durante la siguiente hora o días, este efecto juega un papel importante en la modificación de las características de control de la presión del mecanismo del líquido renal-corporal.

Es especialmente importante la interacción del sistema renina-angiotensina con los mecanismos de la aldosterona y del líquido renal. Por ejemplo, la ingesta de sal de una persona varía enormemente de un día a otro. Hemos visto en este capítulo que la ingesta de sal puede disminuir a tan solo unael décimo de lo normal o puede aumentar de 10 a 15 veces lo normal y, sin embargo, el nivel regulado de la presión arterial media cambiará sólo unos pocos mm Hg si el sistema renina-angiotensina-aldosterona está completamente operativo. Sin embargo, sin un sistema renina-angiotensina-aldosterona funcional, la presión arterial se vuelve muy sensible a los cambios en la ingesta de sal. Por lo tanto, el control de la presión arterial comienza con las medidas que salvan vidas de los controles de presión nerviosa, luego continúa con las características de mantenimiento de los controles de presión intermedia y, finalmente, se estabiliza en el nivel de presión a largo plazo por el líquido renal-corporal. mecanismo. Este mecanismo a largo plazo, a su vez, tiene múltiples interacciones con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso y varios otros factores que proporcionan capacidades especiales de control de la presión arterial para fines especiales.

Bibliografía

Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA: Tratamiento de la hipertensión resistente y refractaria. Circ Res 124: 1061, 2019.

Marcas MW: Control crónico de la presión arterial. Compr Physiol 2: 2481, 2012.

Coffman TM: El papel indisoluble del riñón en la hipertensión. J Clin Invest 124: 2341, 2014.

Colafella KMM, Denton KM: diferencias específicas por sexo en la hipertensión y la enfermedad cardiovascular asociada. Nat Rev Nephrol 14: 185, 2018.

Cowley AW: control a largo plazo de la presión arterial. Physiol Rev 72: 231, 1992.

Guyton AC: presión arterial e hipertensión. Filadelfia: WB Saunders, 1980.

Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al: Hipertensión: fisiología y fisiopatología. Compr Physiol 2: 2393, 2012.

Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al: hipertensión inducida por obesidad: interacción de los mecanismos neurohumorales y renales. Circ Res 116: 991, 2015.

Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al: Obesidad, disfunción renal e hipertensión: vínculos mecanicistas. Nat Rev Nephrol 15: 367, 2019. Lohmeier TE, Hall JE: Neuromodulación basada en dispositivos para hy-terapia de pertensión. Circ Res 124: 1071, 2019.

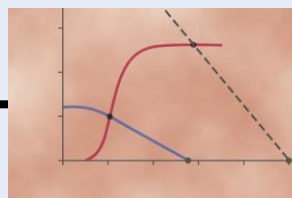
Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS: Mecanismos moleculares de la hipertensión humana. Cell 104: 545, 2001.

Oparil S, Schmieder RE: Nuevos enfoques en el tratamiento de la hipertensión. Circ Res 116: 1074, 2015.

Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA: Preeclampsia. Circ Res 124: 1094, 2019.

Rossier BC, Bochud M, Devuyst O: La pandemia de hipertensión: una perspectiva evolutiva. Fisiología (Bethesda) 32: 112, 2017.

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al: Guía para la prevención, detección, evaluación y manejo de la presión arterial alta en adultos: Resumen ejecutivo: Informe del Grupo de Trabajo del Colegio Americano de Cardiología / Asociación Americana del Corazón sobre Guías de práctica clínica. Hipertensión 71: 1269, 2018.



CAPÍTULO

Gasto cardíaco, retorno venoso, y su regulación

Salida cardíaca es la cantidad de sangre que el corazón bombea a la aorta cada minuto. Esta es también la cantidad de sangre que fluye a través de la circulación. Debido a que el gasto cardíaco es la suma del flujo sanguíneo a todos los tejidos del cuerpo, es uno de los factores más importantes a considerar en relación con la función del sistema cardiovascular.

El retorno venoso es igualmente importante porque es la cantidad de sangre que fluye desde las venas hacia la aurícula derecha cada minuto. El retorno venoso y el gasto cardíaco deben ser iguales, excepto por unos pocos latidos cuando la sangre se almacena o extrae temporalmente del corazón y los pulmones.

VALORES NORMALES DE SALIDA CARDÍACA EN DESCANSO Y DURANTE ACTIVIDAD

El gasto cardíaco varía ampliamente con el nivel de actividad de el cuerpo. El seguimientofactores, entre otros, afectan directamente el gasto cardíaco: (1) el nivel básico de metabolismo corporal; (2) si la persona está haciendo ejercicio; (3) la edad de la persona; y (4) el tamaño del cuerpo.

Para los hombres jóvenes sanos, el gasto cardíaco en reposo es de aproximadamente 5,6 l / min. Para las mujeres, este valor es de aproximadamente 4,9 l / min.Cuando se considera el factor de la edad también — porque al aumentar la edad, la actividad corporal y la masa de algunos tejidos (p. ej., músculo esquelético) disminuyen — el gasto cardíaco promedio para el adulto en reposo, en números redondos, a menudo se establece en alrededor de 5 L / min. Sin embargo, el gasto cardíaco varía considerablemente entre hombres y mujeres sanos dependiendo de la masa muscular, la adiposidad, la actividad física y otros factores que influyen en la tasa metabólica y las necesidades nutricionales de los tejidos.

Índice cardíaco

Los experimentos han demostrado que el gasto cardíaco aumenta aproximadamente en proporción al área de superficie del cuerpo. Por lo tanto, el gasto cardíaco se expresa con frecuencia en términos deel índice cardíaco, que es el gasto cardíaco por metro cuadrado de superficie corporal. La persona promedio que pesa 70 kilogramos tiene una superficie corporal de aproximadamente 1,7 metros cuadrados, lo que

Efecto de la edad sobre el gasto cardíaco. Figura 20-1 muestra el gasto cardíaco, expresado como índice cardíaco, a diferentes edades. El índice cardíaco aumenta rápidamente a un nivel superior a 4 L / min / m2 a los 10 años y disminuye a alrededor de 2,4 L / min / m2 a los 80 años. Más adelante en este capítulo explicamos que el gasto cardíaco se regula a lo largo de la vida casi directamente en proporción a la actividad metabólica general. Por lo tanto, la disminución del índice cardíaco indica una disminución de la actividad y / o una disminución de la masa muscular con la edad.

CONTROL DE LA SALIDA CARDÍACA POR RETORNO VENOSO — FRANK-STARLING MECANISMO DEL CORAZON

Aunque la función cardíaca es obviamente crucial para determinar el gasto cardíaco, los diversos factores de la periferia La circulación que afecta el flujo de sangre al corazón desde las venas, llamada retorno venoso, son normalmente los controladores primarios del gasto cardíaco.

La principal razón por la que los factores periféricos suelen ser tan importante en el control del gasto cardíaco es que el corazón tiene un mecanismo incorporado que normalmente le permite bombear automáticamente la cantidad de sangre que fluye desde las venas hacia la aurícula derecha. Este mecanismo, llamado ley del corazón de Frank-Starling, se discutió enCapítulo 9. Básicamente, esta ley establece que cuando aumenta la cantidad lazos de flujo sanguíneo hacia el corazón, el aumento del volumen de sangre estira las paredes de las cámaras del corazón. Como resultado del estiramiento, el músculo cardíaco se contrae con mayor fuerza y esta acción expulsa la sangre extra que ha ingresado desde la circulación sistémica. Por lo tanto, la sangre que fluye hacia el corazón se bombea automáticamente sin demora a la aorta y fluye nuevamente a través de la circulación.

Otro factor importante, discutido en Capítulos 10 y 18, es que estirar el corazón provoca un aumento de la frecuencia cardíaca. El estiramiento del nódulo sinusal en la pared de la aurícula derecha tiene un efecto directo sobre la ritmicidad del nódulo para aumentar la frecuencia cardíaca entre un 10% y un 15%. Además, la aurícula derecha estirada inicia un reflejo nervioso llamado reflejo de Bainbridge, que pasa primero al centro vasomotor del cerebro y luego de regreso al corazón a través de los nervios simpáticos y vagos, lo que también aumenta la frecuencia cardíaca.

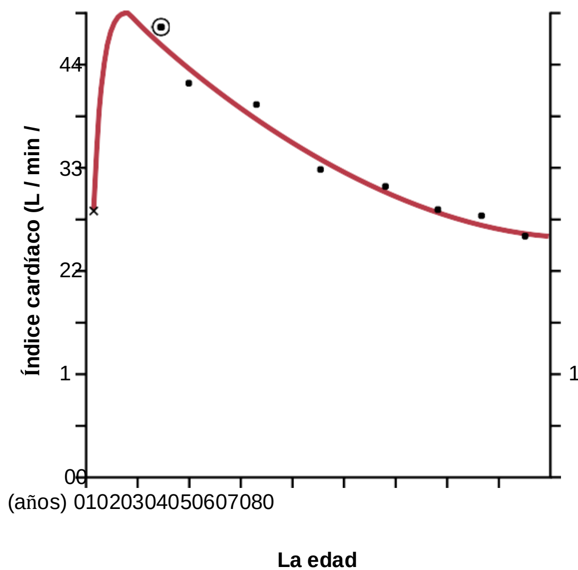


Figura 20-1. Índice cardíaco de una persona (gasto cardíaco por metro cuadrado de superficie) a diferentes edades. (*Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2nd ed. Filadelfia: WB Saunders, 1973.*)

En la mayoría de lo normal condiciones no estresadas, el gasto cardíaco está controlado principalmente por factores periféricos que determinan el retorno venoso. Sin embargo, como veremos más adelante en el capítulo, si la sangre que regresa llega a ser más de lo que el corazón puede bombear, entonces el corazón se convierte en el factor limitante que determina el gasto cardíaco.

El gasto cardíaco es la suma de todos los tejidos Flujos sanguíneos: metabolismo tisular Regula la mayor parte del flujo sanguíneo local

El retorno venoso al corazón es la suma de todo el flujo sanguíneo local a través de todos los segmentos de tejido individuales de la circulación periférica (**Figura 20-2**). Por lo tanto, se sigue que la regulación del gasto cardíaco es normalmente la suma detodas las regulaciones locales de flujo sanguíneo.

Los mecanismos de regulación del flujo sanguíneo local fueron discutido en Capítulo 17. En la mayoría de los tejidos, el flujo sanguíneo aumenta principalmente en proporción al metabolismo de cada tejido. Por ejemplo, el flujo sanguíneo local casi siempre aumenta cuando aumenta el consumo de oxígeno en los tejidos; este efecto se demuestra en**Figura 20-3.** para diferentes niveles de ejercicio. Tenga en cuenta que a cada nivel creciente de producción de trabajo durante el ejercicio, el consumo de oxígeno y el gasto cardíaco aumentan en paralelo.

Para resumir, el gasto cardíaco generalmente se determinapor la suma de todos los diversos factores

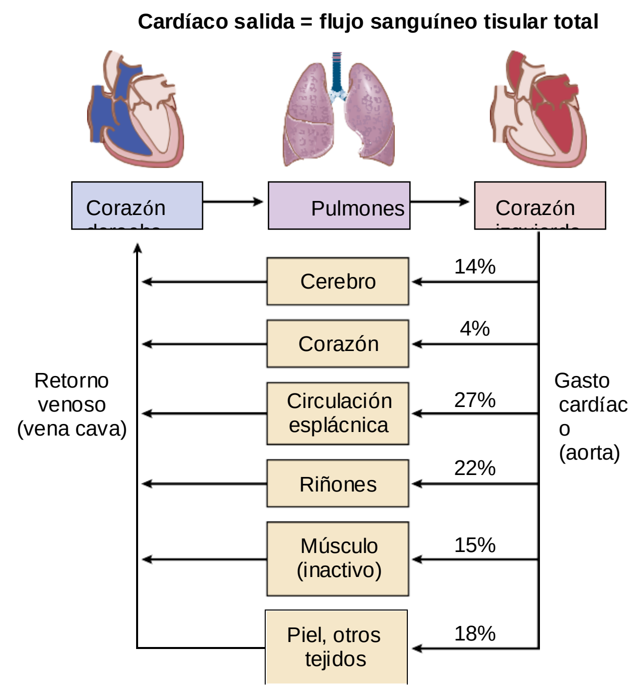
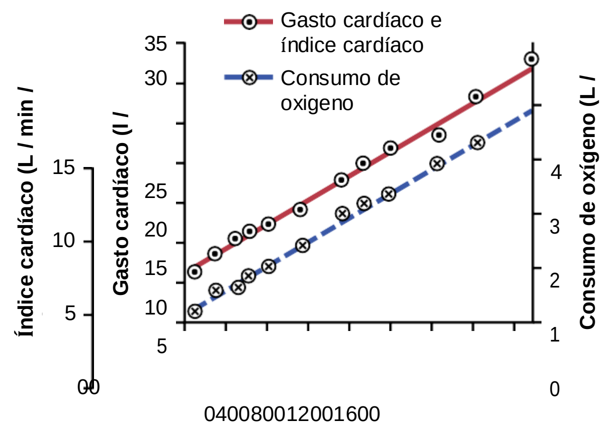


Figura 20-2. El gasto cardíaco es igual al retorno venoso y es la suma de los flujos sanguíneos de tejidos y órganos. Excepto cuando el corazón está severamente debilitado y no puede bombear el retorno venoso adecuadamente, el gasto cardíaco (flujo sanguíneo tisular total) está determinado principalmente por las necesidades metabólicas de los tejidos y órganos del cuerpo.



del cuerpo que controlan el flujo sanguíneo local. Todos los flujos sanguíneos locales se suman para formar el retorno venoso, y el corazón bombea automáticamente esta sangre de retorno a las arterias para que fluya alrededor del sistema nuevamente.

El gasto cardíaco varía a la inversa con la resistencia periférica total Cuando la presión arterial no cambia. Higo- ure 20-3 es lo mismo que **Figura 19-5**. Se repite aquí para ilustrar un principio extremadamente importante en el corazón

Producción de trabajo durante el ejercicio (kg-m / min)

Figura 20-3. Efecto de aumentar los niveles de ejercicio para aumentar la salida diac*línea continua roja*) y consumo de oxígeno (*línea discontinua azul*). *(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2a ed. Filadelfia: WB Saunders, 1973.)*

Control de gasto: En muchas condiciones, el nivel de gasto cardíaco a largo plazo varía recíprocamente con cambios en la resistencia vascular periférica total siempre que la presión arterial no cambie. Nota en**Figura 20-4.** que cuando la resistencia periférica total es exactamente normal (en la marca del 100% en la figura), el gasto cardíaco también es normal. Entonces, cuando la resistencia periférica total aumenta por encima de lo normal, el gasto cardíaco cae; a la inversa, cuando la resistencia periférica total disminuye, aumenta el gasto cardíaco. Uno puede entender fácilmente este fenómeno reconsiderando una de las formas de la ley de Ohm, como se expresa enCapítulo 14:

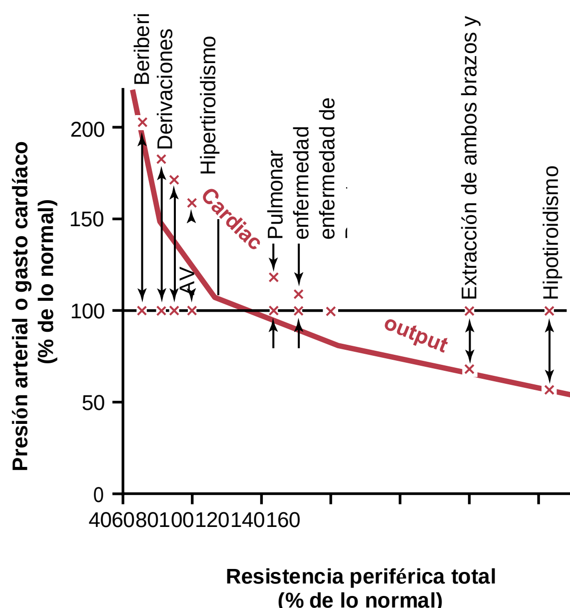


Figura 20-4. Efecto crónico de diferentes niveles de resistencia periférica total sobre el gasto cardíaco, mostrando una relación recíproca entre la resistencia periférica total y el gasto cardíaco. AV, Atrioven-tricular. *(Modificado de Guyton AC: Presión arterial e hipertensión. Filadelfia: WB Saunders, 1980.)*

$$\text{Salida cardíaca} = \frac{\text{Arterial presión}}{\text{Resistencia periférica total}}$$

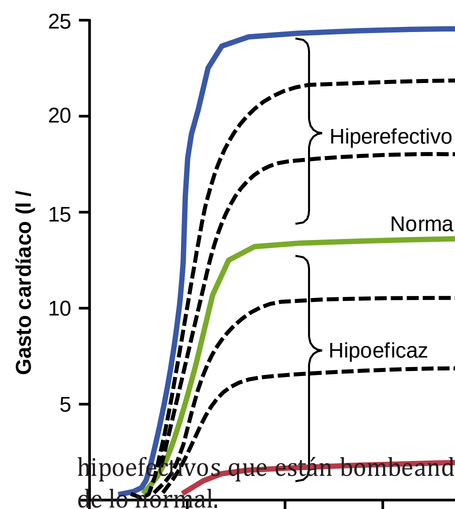
Por lo tanto, cada vez que cambia el nivel a largo plazo de la resistencia periférica total (pero no cambian otras funciones de la circulación), el gasto cardíaco cambia cuantitativamente en exactamente en la dirección opuesta.

Límites del gasto cardíaco

Hay definidas límites a la cantidad de sangre que puede bombear el corazón, que puede expresarse cuantitativamente en forma de curvas de gasto cardíaco.

Figura 20-5. muestra la curva de gasto cardíaco normal, mostrando el gasto cardíaco por minuto en cada nivel de presión auricular derecha. Este es un tipo de curva de función cardíaca, que se discutió enCapítulo 9. Tenga en cuenta que el nivel de meseta de esta curva de gasto cardíaco normal es de aproximadamente 13 l / min, 2,5 veces el gasto cardíaco normal de aproximadamente 5 l / min. Esto significa que el corazón humano normal, que funciona sin ningún estímulo especial, puede bombear un retorno venoso hasta aproximadamente 2,5 veces el retorno venoso normal antes de que el corazón se convierta en un factor limitante en el control del gasto cardíaco.

Se muestra en la **Figura 20-5.** Hay varias otras curvas de gasto cardíaco para corazones que no están bombeando normalmente. Las curvas más altas son para corazones hiperefectivos que están bombeando mejor de lo normal. Las curvas más bajas son para corazones hipoefectivos que están bombeando a niveles por debajo de lo normal.



Factores que causan un corazón hiperefectivo

Dos tipos generales de factores que pueden hacer que el corazón bombee más fuerte de lo normal son la estimulación nerviosa y la hipertrofia del músculo cardíaco.

0

–40 + 4 + 8

Presión auricular derecha (mm Hg)

Figura 20-5. Curvas de gasto cardíaco para el corazón normal y para corazones hipoeficaces e hipereficaces. *(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2a ed. Filadelfia: WB Saunders, 1973.)*

La excitación nerviosa puede aumentar el bombeo cardíaco. En Capítulo 9, vimos que una combinación de estimulación simpática e inhibición parasimpática hace dos cosas para aumentar la eficacia de bombeo del corazón:
(1) es grandemente aumenta la frecuencia cardíaca (a veces, en los jóvenes, desde el nivel normal de 72 latidos / min hasta 180 a 200 latidos / min) y (2) aumenta la fuerza de la contracción cardíaca (llamado aumento de la contractilidad) al doble de su fuerza normal . Combinando estos dos efectos, la excitación nerviosa máxima del corazón puede elevar el nivel de meseta de la curva de gasto cardíaco a casi el doble del pla- teau de la curva normal, como lo muestra el nivel de 25 l / min de la curva superior en**Figura 20-5.**.

La hipertrofia cardíaca puede aumentar la eficacia del bombeo. Un aumento de la carga de trabajo a largo plazo, pero no tanto en exceso carga que daña el corazón, hace que el músculo cardíaco aumente en masa y fuerza contráctil de la misma manera que el ejercicio pesado hace que los músculos esqueléticos se hipertrofien. Por ejemplo, los corazones de los corredores de maratón pueden estar arrugado en masa en un 50% a 75%. Este factor aumenta el nivel de meseta de la curva de gasto cardíaco, a veces del 60% al 100% y, por lo tanto, permite que el corazón bombee mucho más.que las cantidades habituales de gasto cardíaco.

Cuando uno combina nervioso excitación del corazón e hipertrofia, como ocurre en los corredores de maratón, el efecto total puede permitir que el corazón bombee de 30 a 40 l / min, aproximadamente
2.5 veces el nivel que se puede alcanzar en una persona promedio. Este mayor nivel de bombeo es uno de los factores más importantes para determinar el tiempo de funcionamiento del corredor.

Factores que causan un corazón hipoefectivo

Cualquier factor que disminuya la capacidad del corazón para bombear sangre provoca hipoeficacia. Algunos de los factores que

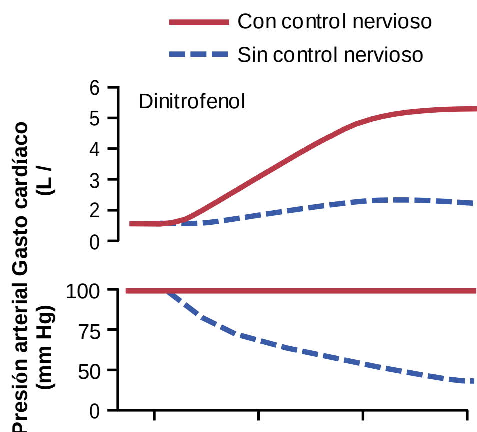
que pueden disminuir la capacidad del corazón para bombear sangre son los siguientes:

- Aumento de la presión arterial contra la que el corazón
  debe bombear, como en la hipertensión grave
- Inhibición de la excitación nerviosa del corazón.
- Factores patológicos que causan anomalías cardíacas.
  ritmo o frecuencia de los latidos del corazón
- Obstrucción de la arteria coronaria que provoca un ataque cardíaco.
- Enfermedad cardíaca valvular
- Cardiopatía congénita
- Miocarditis, una inflamación del músculo cardíaco.
- Hipoxia cardiaca

REGULACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO DE SALIDA CARDÍACA

Importancia del sistema nervioso para mantener la presión arterial cuando los vasos sanguíneos periféricos están dilatados y el retorno venoso y el gasto cardíaco aumentan. **Figura 20-6.** muestra una diferencia importante en el control del gasto cardíaco con y sin un sistema nervioso autónomo en funcionamiento. Las curvas sólidas demuestran el efecto en el perro normal de la dilatación intensa de los vasos sanguíneos periféricos causada por la administración del fármaco dinitrofenol, que aumentó el metabolismo de prácticamente todos los tejidos del cuerpo cerca de cuatro veces. Con los mecanismos de control nervioso intactos, la dilatación de todos los vasos sanguíneos periféricos no provocó casi ningún cambio en la presión arterial, pero aumentó el gasto cardíaco casi cuatro veces. Sin embargo, después de que se bloqueó el control autónomo del sistema nervioso, la vasodilatación de los vasos sanguíneos con dinitrofenol (curvas discontinuas) causó una caída profunda de la presión arterial a aproximadamente la mitad de lo normal, y el gasto cardíaco aumentó solo 1,6 veces en lugar de cuádruple.

Por lo tanto, el mantenimiento de una presión arterial normal por los reflejos del sistema nervioso, por los mecanismos explicados en



Capítulo 18, es esencial para lograr un alto gasto cardíaco cuando los tejidos periféricos dilatan sus vasos sanguíneos para aumentar el retorno venoso.

Efecto del sistema nervioso para aumentar la presión arterial Durante el ejercicio. Durante el ejercicio, los incrementos intensos del metabolismo en los músculos esqueléticos activos provocan la relajación de las arteriolas musculares para permitir el oxígeno adecuado y otros nutrientes necesarios para mantener la contracción muscular. Esto disminuye en gran medida la resistencia periférica total, que normalmente también disminuiría la presión arterial. Sin embargo, el sistema nervioso lo compensa de inmediato. La misma actividad cerebral que envía señales motoras a los músculos envía señales simultáneas a los centros nerviosos autónomos del cerebro para excitar la actividad circulatoria, provocando una gran constricción de las venas, aumento de la frecuencia cardíaca y aumento de la contractilidad del corazón. Todos estos cambios actuando juntos aumentan la presión arterial por encima de lo normal, lo que a su vez fuerza aún más flujo sanguíneo a través de los músculos activos.

En resumen, cuando los vasos sanguíneos de los tejidos locales se dilatan y aumentan el retorno venoso y el gasto cardíaco por encima de lo normal, el sistema nervioso juega un papel clave para evitar que la presión arterial caiga a niveles desastrosamente bajos. Durante el ejercicio, el sistema nervioso va aún más lejos, proporcionando señales adicionales para elevar la presión arterial por encima de lo normal, lo que sirve para aumentar el gasto cardíaco un extra.30% a 100%.

Gasto cardíaco patológicamente alto o bajo

Múltiples anomalías clínicas pueden causar alta o baja Rendimientos cardíacos. Algunos de los más importantes de estos rendimientos cardíacos anormales se muestran en**Figura 20-7.**.

Alto gasto cardíaco causado por una reducción de la resistencia periférica total

El lado izquierdo de **Figura 20-7.** identifica condiciones que causan Rendimientos cardíacos anormalmente altos. Una de las características distintivas de estas afecciones es que todas son el resultado de una resistencia periférica total crónicamente reducida. Ninguna de ellas es el resultado de una excitación excesiva del corazón mismo, que explicaremos a continuación. Consideremos algunas de las condiciones que pueden disminuir la resistencia periférica y al mismo tiempo aumentar el gasto cardíaco por encima de lo normal.

1. *Beriberi.* Esta enfermedad es causada por una cantidad insuficiente. de la vitamina tiamina (vitamina B1) en la dieta. La falta de esta vitamina provoca una disminución de la capacidad de los tejidos para utilizar algunos nutrientes celulares, y los mecanismos de control del flujo sanguíneo tisular local a su vez provocan una vasodilatación periférica

0102030

Minutos

Figura 20-6. Experimente con un perro para demostrar la importancia del mantenimiento nervioso de la presión arterial como requisito previo para el control del gasto cardíaco. Tenga en cuenta que con el control de la presión, el estimulante metabólico*dinitrofenol* aumento del gasto cardíaco en gran medida; sin control de la presión, la presión arterial descendió y el gasto cardíacoaumentó muy poco. *(Extraído de experimentos del Dr. M. Banet.)*

del flujo de sangre directamente de la arteria a la vena. Esto también disminuye en gran medida la resistencia periférica total y, de la misma forma, aumenta el retorno venoso y el gasto cardíaco.

3. *Hipertiroidismo* En el hipertiroidismo, el el metabolismo de la mayoría de los tejidos del cuerpo aumenta considerablemente. El uso de oxígeno aumenta y los tejidos liberan productos vasodilatadores. Por lo tanto, la resistencia periférica total disminuye notablemente debido a las reacciones de control del flujo sanguíneo de los tejidos locales en todo el cuerpo; estafa-en consecuencia, el retorno venoso y el gasto cardíaco a menudo aumentan de 40% a 80% por encima de lo normal.
4. *Anemia.* En la anemia, dos efectos periféricos reducen en gran medida la resistencia periférica total. Uno de estos efectos es la reducción de la viscosidad de la sangre, como resultado de la disminución de la concentración de glóbulos rojos. El otro efecto es la disminución del suministro de oxígeno a los tejidos, lo que provoca vasodilatación local. Como consecuencia, la producción de carbohidratos aumenta enormemente.

Cualquier otro factor que disminuye la resistencia periférica total crónicamente también aumenta el gasto cardíaco si arterial la presión no disminuye demasiado.

Gasto cardíaco bajo

Figura 20-7. muestra en el extremo derecho varias condiciones que causan un gasto cardíaco anormalmente bajo. Estas afecciones se dividen en dos categorías: (1) anomalías que disminuyen la eficacia de bombeo del corazón; y (2) los que disminuyen el retorno venoso.

Disminución del gasto cardíaco causado por factores cardíacos. Siempre que el corazón se dañe gravemente, (4) taponamiento cardíaco; y (5) trastornos metabólicos cardíacos. Los efectos de varias de estas condiciones se muestran a la derecha en**Figura 20-7.**, demostrando la baja frecuencia cardíaca salidas que resultan.

Cuando el gasto cardíaco cae tan bajo que los tejidos de todo el cuerpo comienzan a sufrir una deficiencia nutricional, la afección se denomina choque cardíaco. Esta condición se discute enCapítulo 22 en relación con la insuficiencia cardíaca.

Disminución del gasto cardíaco causado por factores periféricos no cardíacos: disminución del retorno venoso. Cualquier cosa que interfiera con el retorno venoso también puede provocar una disminución del gasto cardíaco. Algunos de estos factores son los siguientes:

1. *Disminución del volumen sanguíneo.* El factor periférico no cardíaco más común que conduce a una disminución del gasto cardíaco es una disminución del volumen de sangre, a menudo por hemorragia. La pérdida de sangre puede disminuir el llenado del sistema vascular a un nivel tan bajo que no haya suficiente sangre en los vasos periféricos para crear presiones vasculares periféricas lo suficientemente altas como para empujar la sangre de regreso al corazón.
2. *Dilatación venosa aguda.* La dilatación venosa aguda se produce con mayor frecuencia cuando el sistema nervioso simpático se vuelve repentinamente inactivo. Por ejemplo, los desmayos suelen ser el resultado de la pérdida repentina de la actividad del sistema nervioso simpático, lo que hace que los vasos capacitativos periféricos, especialmente las venas, se dilaten notablemente. Esta dilatación disminuye la presión de llenado del sistema vascular porque el volumen de sangre ya no puede crear una presión adecuada en los vasos sanguíneos periféricos ahora flácidos. Como resultado, la sangre se acumula en los vasos y no regresa al corazón con

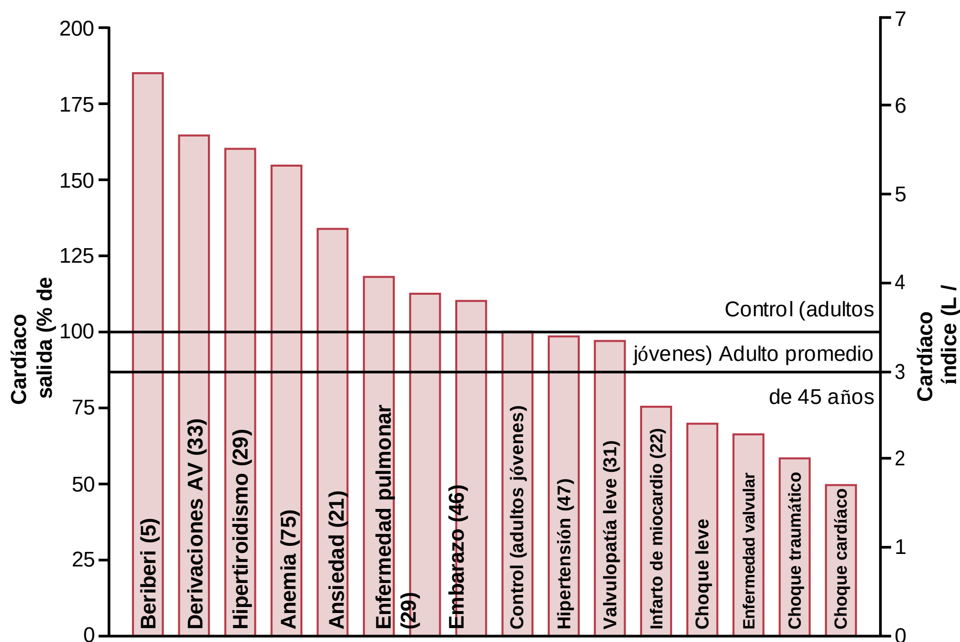


Figura 20-7. Gasto cardíaco en diferentes condiciones patológicas. Los números entre paréntesis indican el número de pacientes estudiados en cadacondición. AV, auriculoventricular.*(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2a ed. Filadelfia: WB Saunders, 1973.)*

4. *Disminución de la masa tisular, especialmente disminución de la masa del músculo esquelético.* Con el envejecimiento normal o con periodos prolongados de inactividad física, suele producirse una reducción del tamaño de los músculos esqueléticos. Esta reducción, a su vez, disminuye el consumo total de oxígeno y las necesidades de flujo sanguíneo de los músculos, lo que resulta en una disminución de laflujo sanguíneo muscular y gasto cardíaco.
5. *Disminución de la tasa metabólica de los tejidos.* Si la tasa metabólica tisular se reduce, como ocurre en el músculo esquelético durante Con el reposo prolongado en cama, el consumo de oxígeno y las necesidades nutricionales de los tejidos también serán menores, lo que disminuye el flujo sanguíneo a los tejidos, lo que resulta en una reducción del gasto cardíaco. Otras afecciones, como el hipotiroidismo, también pueden reducir la tasa metabólica y, por lo tanto, el flujo sanguíneo tisular y el gasto cardíaco.

Independientemente de la causa del bajo gasto cardíaco, si es un factor periférico o un factor cardíaco, si el corazón Si la producción cae por debajo del nivel requerido para una nutrición adecuada de los tejidos, se

CURVAS DE SALIDA CARDÍACA UTILIZADAS EN EL ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LA REGULACIÓN DE SALIDA CARDÍACA

Nuestro análisis de la regulación del gasto cardíaco hasta ahora es adecuado para comprender los factores que controlan el gasto cardíaco en la mayoría de las condiciones simples. Sin embargo, para comprender la regulación del gasto cardíaco en situaciones especialmente estresantes, como los extremos de ejercicio, insuficiencia cardíaca y choque circulatorio, en las siguientes secciones se presenta un análisis cuantitativo más complejo.

Actuar En el análisis más cuantitativo, es necesario distinguir por separado los dos factores principales relacionados con la regulación del gasto cardíaco: (1) la capacidad de bombeo del corazón, representada por las curvas de gasto cardíaco; y (2) los factores periféricos que afectan el flujo de sangre de las venas al corazón, representados por las curvas de retorno venoso. Luego, podemos juntar estas curvas de manera cuantitativa para mostrar cómo interactúan entre sí para determinar el gasto cardíaco, el retorno venoso y la presión de la aurícula derecha al mismo tiempo.

Algunas de las curvas de gasto cardíaco utilizadas para representar la efectividad cuantitativa del bombeo cardíaco ya se han demostrado en **Figura 20-5.**. Sin embargo, se requiere un conjunto adicional de curvas para mostrar el efecto sobre el gasto cardíaco causado por el cambio de presiones externas en el exterior del corazón, como se explica en la siguiente sección.

Efecto de la presión externa fuera del corazón

sobre las curvas de gasto cardíaco. **Figura 20-8.** muestra el efecto

desplaza toda la curva de gasto cardíaco hacia la derecha por la misma cantidad. Este cambio se produce porque llenar las cámaras cardíacas con sangre requiere 2 mm Hg adicionales de presión en la aurícula derecha para superar el aumento de presión en el exterior del corazón. Del mismo modo, un aumento de la presión intrapleural a +2 mm Hg requiere un aumento de 6 mm Hg en la presión auricular derecha desde el valor normal de -4 mm Hg, lo que desplaza toda la curva de gasto cardíaco 6 mm Hg hacia la derecha.

Algunos factores que pueden alterar la presión externa sobre el corazón y, por lo tanto, cambiar la curva de gasto cardíaco son: siguiente:

1. *Cambios cíclicos de la presión intrapleural durante la respiración.*, que son aproximadamente ± 2 mm Hg durante la respiración normal, pero pueden llegar a ± 50 mm Hg durante respiración agotadora
2. *Respirar contra una presión negativa*, que cambia la curva a una presión auricular derecha más negativa (para la izquierda).
3. *Respiración con presión positiva*, que cambia la curva A la derecha
4. *Abriendo la caja torácica*, que aumenta la presión intrapleural a 0 mm Hg y desplaza la curva de salida cardíaca hacia la derecha en 4 mm Hg

de cambios en la presión cardíaca externa sobre el corazón
curva de salida. La presión externa normal es igual a la presión intrapleural normal (la presión en elcavidad torácica), que es de aproximadamente -4 mm Hg. Observe en la figura que un aumento de la presión intrapleural, a -2 mm Hg,

5. *Taponamiento cardíaco*, lo que significa la acumulación de una gran cantidad de líquido en la cavidad pericárdica alrededor del corazón con un aumento resultante en la presión cardíaca externa y el desplazamiento de la curva hacia la derecha.

Nota en **Figura 20-8.** que el taponamiento cardíaco desplaza las partes superiores de las curvas más a la derecha que las partes inferiores porque la presión del taponamiento externo aumenta a valores más altos a medida que las cámaras del corazón se llenan a volúmenes mayores durante el gasto cardíaco alto.

Combinaciones de diferentes patrones de curvas de gasto cardíaco. **Figura 20-9.** muestra que la curva de gasto cardíaco final puede cambiar como resultado de cambios simultáneos en lo siguiente: (1) presión cardíaca externa; y (2) efectividad del corazón como bomba. Por ejemplo, el

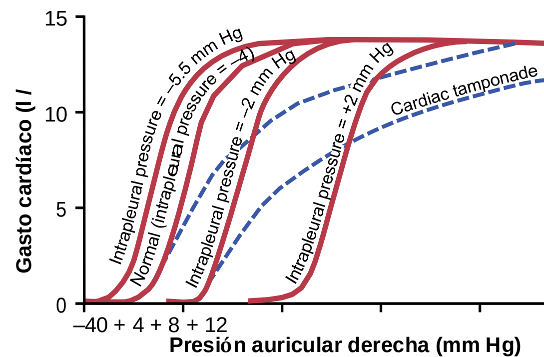


Figura 20-8. Curvas de gasto cardíaco a diferentes niveles de presión intrapleural y diferentes grados de taponamiento cardíaco. *(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2a ed. Filadelfia: WB Saunders, 1973.)*

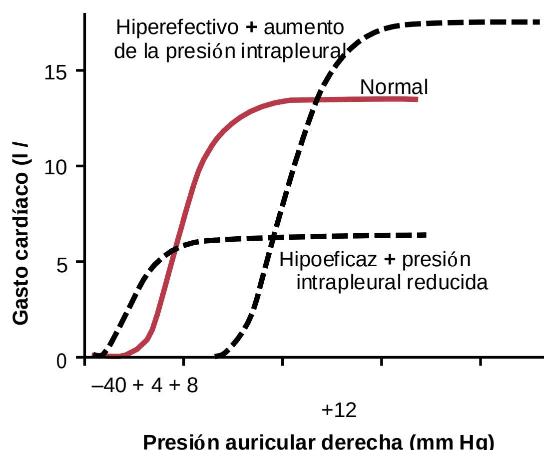


Figura 20-9. Combinaciones de dos patrones principales de curvas de gasto cardíaco que muestran el efecto de las alteraciones tanto en la presión extracardíaca como en la efectividad del corazón como bomba. *(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: fisiología circulatoria: gasto cardíaco y su regulación, 2ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1973.)*

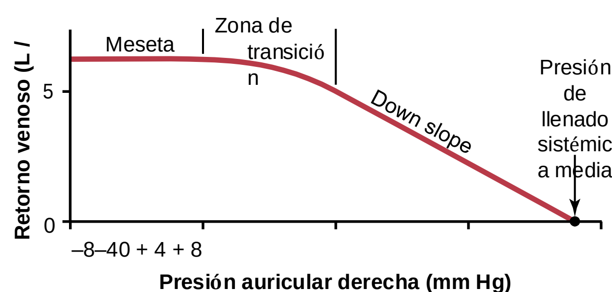


Figura 20-10. Normal *curva de retorno venoso*. La meseta es causada por*colapso* de las grandes venas que ingresan al tórax cuando la presión de la aurícula derecha cae por debajo de la presión atmosférica. Tenga en cuenta también que el retorno venoso se vuelve cero cuando la presión de la aurícula derecha aumenta para igualar lapresión de llenado sistémica media.

La combinación de un corazón hipereficaz y un aumento de la presión intrapleural conduciría a un aumento máximo nivel de gasto cardíaco debido al aumento capacidad de bombeo del corazón, pero la curva de gasto cardíaco se desplazaría hacia la derecha (a presiones auriculares más altas) debido al aumento de la presión intrapleural. Por lo tanto, al conocer lo que está sucediendo con la presión externa y con la capacidad del corazón como bomba, se puede expresar la capacidad momentánea del corazón para bombear sangre mediante una única curva de gasto cardíaco.

CURVAS DE RETORNO VENOSAS

Se debe considerar toda la circulación sistémica antes de que se pueda lograr un análisis completo de la regulación cardíaca. Analizar la función de la experiencia de circulación sistémicaimentalmente, el corazón y los pulmones se retiraron de la circulación de un animal y se reemplazaron con una bomba y un sistema de oxigenador artificial. Luego, se alteraron diferentes factores, como el volumen sanguíneo, las resistencias vasculares y la presión venosa central en la aurícula derecha, para determinar cómo opera la circulación sistémica en diferentes estados circulatorios. A partir de estos estudios, se encuentran los siguientes tres factores principales que afectan el retorno venoso al corazón desde la circulación sistémica:

1. *Presión auricular derecha*, que ejerce una fuerza hacia atrás en las venas para impedir el flujo de sangre de las venas en la aurícula derecha.
2. Grado de llenado de la circulación sistémica (medida curado por el llenado sistémico medio *presión*), que fuerza la sangre sistémica hacia el corazón (esta es la presión medida en todas partes de la circulación sistémica cuando se detiene todo el flujo sanguíneo, que se comentará en detalle más adelante).
3. *Resistencia al flujo sanguíneo* entre los vasos periféricos sels y la aurícula derecha.

Todos estos factores pueden expresarse cuantitativamente por

curva de retorno venoso, como explicamos en las siguientes secciones.

Curva de retorno venoso normal

De la misma manera que la curva de gasto cardíaco relaciona el bombeo de sangre por el corazón con la presión de la aurícula derecha, la curva de retorno venoso relaciona el retorno venoso también con la presión de la aurícula derecha, es decir, el flujo venoso de sangre al corazón desde la circulación sistémica en diferentes niveles de presión auricular derecha.

La curva en **Figura 20-10.** es la curva de retorno venoso normal. Esta curva muestra que cuando disminuye la capacidad de bombeo del corazón y aumenta la presión de la aurícula derecha, la fuerza hacia atrás de la presión auricular en aumento sobre las venas de la circulación sistémica disminuye el retorno venoso de sangre al corazón. Si se impide que actúen todos los reflejos circulatorios nerviosos, el retorno venoso disminuye a cero cuando la presión de la aurícula derecha aumenta a aproximadamente +7 mm Hg. Un aumento tan leve de la presión de la aurícula derecha provoca una disminución drástica del retorno venoso porque cualquier aumento de la contrapresión hace que la sangre se bloquee en la circulación sistémica en lugar de regresar al corazón.

Al mismo tiempo que la presión de la aurícula derecha aumenta y causa estasis venosa, el bombeo del corazón también se acerca a cero debido a la disminución del retorno venoso. Tanto la presión arterial como la venosa alcanzan el equilibrio cuando todo el flujo en la circulación sistémica cesa a una presión de 7 mm Hg, que, por definición, es la presión de llenado sistémica media.

Meseta en la curva de retorno venoso a presiones auriculares negativas causadas por el colapso de las grandes venas. Cuando la presión de la aurícula derecha cae por debajo de cero, es decir, por debajo de la presión atmosférica, cualquier aumento adicional en el retorno venoso casi cesa, y cuando la presión de la aurícula derecha ha descendido a aproximadamente -2 mm Hg, el retorno venoso alcanza una meseta. Permaneceen este nivel de meseta, aunque la presión de la aurícula derecha desciende a -20 mm Hg, -50 mm Hg o incluso más. Esta meseta es causada por el colapso de las venas que ingresan al tórax. La presión negativa en la aurícula derecha succiona las paredes de las venas juntas donde ingresan al tórax, lo que evita cualquier flujo adicional de sangre de las venas periféricas. En consecuencia, incluso las presiones muy negativas en la aurícula derecha no pueden aumentar

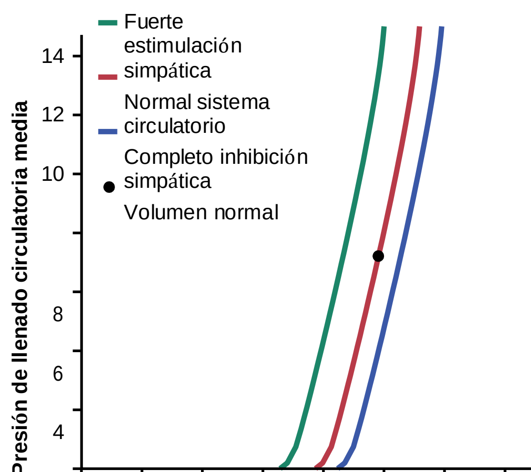
retorno venoso significativamente superior al que existe en un presión auricular normal de 0 mm Hg.

Presión de llenado circulatoria media, presión de llenado sistémica media: efectos sobre el retorno venoso

Cuando el bombeo del corazón se detiene mediante la descarga eléctrica del corazón para causar fibrilación ventricular o se detiene de cualquier otra manera, el flujo de sangre en todas partes de la circulación cesa unos segundos más tarde. Sin flujo sanguíneo, las presiones en todas partes de la circulación se igualan. Este nivel de presión equilibrada se denomina presión de llenado circulatoria media.

El aumento del volumen sanguíneo aumenta el llenado circulatorio medio Presión. Cuanto mayor es el volumen de sangre en la circulación, mayor es la presión media de llenado circulatorio porque el volumen de sangre adicional estira las paredes de la vasculatura. La curva roja enFigura 20-11 muestra el efecto normal aproximado de diferentes niveles de volumen sanguíneo ume en la media presión de llenado circulatorio. Tenga en cuenta que a un volumen de sangre de aproximadamente 4000 ml, la presión de llenado circulatoria media es cercana a cero porque este es el volumen libre de la circulación pero, a un volumen de 5000 ml, la presión de llenado es el valor normal de 7 mm Hg. De manera similar, a volúmenes aún mayores, la presión de llenado circulatoria media aumenta casi linealmente.

La estimulación nerviosa simpática aumenta la presión media de llenado circulatorio. La curva verde y la curva azul en Figura 20-11 muestran los efectos, respectivamente, de niveles altos y bajos de actividad nerviosa simpática sobre la presión media de llenado circulatorio. La estimulación simpática fuerte contrae todos los vasos sanguíneos sistémicos, así como los vasos sanguíneos pulmonares más grandes e incluso el

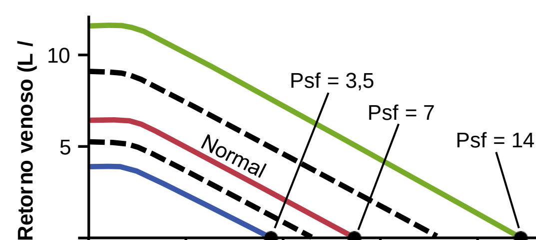


cámaras del corazón. Por tanto, la capacidad del sistemael tem disminuye de modo que en cada nivel de volumen sanguíneo, aumenta la presión media de llenado circulatorio. A un volumen sanguíneo normal, la estimulación simpática máxima aumenta la presión media de llenado circulatorio de 7 mm Hg a aproximadamente el doble de ese valor o aproximadamente 14 mm Hg.

Por el contrario, inhibición completa del simpáticoEl sistema nervioso relaja tanto los vasos sanguíneos como el corazón, disminuyendo la presión media de llenado circulatorio desde el valor normal de 7 mm Hg hasta aproximadamente 4 mm Hg. Nota enFigura 20-11 cuán empinadas son las curvas, lo que significa que incluso cambios leves en el volumen sanguíneo o la capacidad del sistema causados por varios niveles de actividad simpática pueden tener grandes efectos sobre la presión media de llenado circulatorio.

Presión de llenado sistémica media y relación con la presión de llenado circulatoria media. La presión de llenado sistémica media (Psf) es ligeramente diferente de la presión de llenado circulatoria media. Es la presión medida en todas partes de la circulación sistémica después de que se detuvo el flujo sanguíneo pinzando los vasos sanguíneos grandes en el corazón, por lo que las presiones en la circulación sistémica se pueden medir independientemente de las de la circulación pulmonar. La presión de llenado sistémica media, aunque casi imposible de medir en un animal vivo, es casi siempre casi igual a la presión de llenado circulatoria media, porque la circulación pulmonar tiene menos de una octava parte de la capacidad que la circulación sistémica y sólo alrededor de una décima parte del volumen de sangre.

Efecto sobre la curva de retorno venoso de los cambios en la presión de llenado sistémica media. Figura 20-12. muestra los efectos sobre la curva de retorno venoso causados por el aumento o la disminución de la Psf. Tenga en cuenta que la Psf normal es de aproximadamente 7 mm Hg. Luego, para la curva más alta en la figura, Psf se ha incrementado a 14 mm Hg y, para la curva más baja, ha disminuido a 3,5 mm Hg. Estas curvas demuestran que cuanto mayor es la Psf (que también significa mayor "tensión" con la que el sistema circulatorio se llena de sangre), más se desplaza la curva de retorno venoso hacia arriba y hacia la derecha. Por el contrario, cuanto menor sea la Psf, más se desplazará la curva hacia abajo y hacia la izquierda.



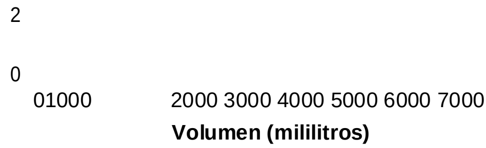


Figura 20-11. Efecto de los cambios en el volumen sanguíneo total sobre el *presión de llenado circulatoria media* (curva de volumen-presión para todo el sistema circulatorio sistema). Estas curvas también muestran los efectos de una fuerte estimulación simpática y una inhibición simpática completa.



Figura 20-12. Curvas de retorno venoso que muestran la curva normal cuando el significado *presión de llenado sistémica* (Psf) es 7 mm Hg y el efecto de alterar la Psf a 3,5, 7 o 14 mm Hg. *(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2a ed. Filadelfia: WB Saunders, 1973.)*

Expresando esto de otra manera, cuanto mayor sea el grado de llenado del sistema, más fácil será que la sangre fluya hacia el corazón. Cuanto menor sea el grado de llenado del sistema, más difícil será que la sangre fluya hacia el corazón.

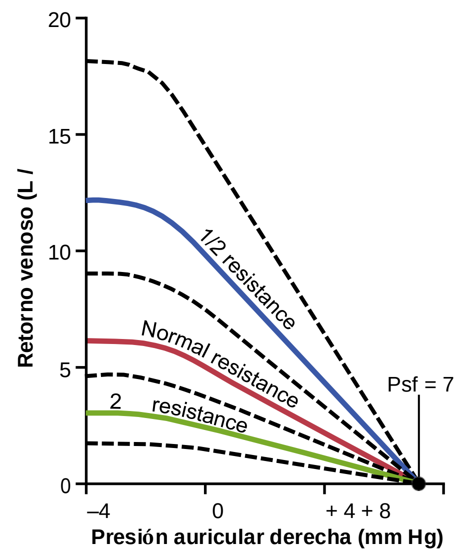
Cuando el gradiente de presión para el retorno venoso es cero, no hay retorno venoso. Cuando la presión de la aurícula derecha aumenta para igualar la Psf, ya no hay diferencia de presión entre los vasos periféricos y la aurícula derecha. En consecuencia, ya no puede haber ningún flujo sanguíneo desde los vasos periféricos de regreso a la aurícula derecha. Sin embargo, cuando la presión de la aurícula derecha cae progresivamente por debajo de la Psf, el flujo sanguíneo al corazón aumenta proporcionalmente, como puede verse al estudiar cualquiera de las curvas de retorno venoso en**Figura 20-12.**. Es decir, cuanto mayor sea la diferencia entre la Psf y la presión de la aurícula derecha, mayor será el retorno venoso. Por lo tanto, la diferencia
La diferencia entre estas dos presiones se llama presión *gradiente para retorno venoso*.

Resistencia al retorno venoso

De la misma manera que Psf representa una presión que empuja la sangre venosa desde la periferia hacia el corazón, también existe resistencia a este flujo venoso de sangre. Se llamala resistencia *al retorno venoso*. La mayor parte de la resistencia al retorno venoso se produce en las venas, aunque parte también se produce en las arteriolas y arterias pequeñas.

¿Por qué es tan importante la resistencia venosa para determinar la resistencia al retorno venoso? La respuesta es que cuandola resistencia en las venas aumenta, la sangre comienza a reprimirse, principalmente en las propias venas. Sin embargo, la presión venosa aumenta muy poco porque las venas son muy distensibles. Por lo tanto, este aumento de la presión venosa no es muy eficaz para superar la resistencia y el flujo sanguíneo hacia la aurícula derecha disminuye drásticamente. Por el contrario, cuando aumentan las resistencias arteriolares y de las arterias pequeñas, la sangre se acumula en las arterias, que tienen una capacidad sólo una trigésima parte de la de las venas. Por lo tanto, incluso una pequeña acumulación de sangre en las arterias eleva la presión en gran medida (30 veces más que en las venas) y esta alta presión supera gran parte del aumento de la resistencia. Matemáticamente, resulta que aproximadamente dos tercios de la llamada resistencia al retorno venoso está determinada por la resistencia venosa, y aproximadamente un tercio está determinada por la resistencia arteriolar y de las arterias pequeñas.

El retorno venoso se puede calcular de la siguiente manera
fórmula:



$$VR = \frac{Psf - PRA}{RVR}$$

donde VR es el retorno venoso, Psf es la presión de llenado sistémica media, PRA es la presión de la aurícula derecha y RVR es la resistencia al retorno venoso. En el adulto sano, los valores aproximados para estos son los siguientes: retorno venoso = 5L / min, Psf = 7 mm Hg, presión auricular derecha = 0 mm Hg y resistencia al retorno venoso = 1,4 mm Hg / L / min de flujo sanguíneo.

Figura 20-13. Curvas de retorno venoso que representan el efecto de alterar la resistencia al retorno venoso. Psf, presión de llenado sistémica media.*(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2a ed. Filadelfia: WB Saunders, 1973.)*

Efecto de la resistencia al retorno venoso sobre la curva de retorno venoso. **Figura 20-13.** demuestra el efecto de diferentes niveles de resistencia al retorno venoso en la curva de retorno venoso, mostrando que una disminución de esta resistencia a la mitad de lo normal permite el doble de flujo de sangre y, por lo tanto, rota la curva hacia arriba hasta el doble de pendiente. Por el contrario, un aumento en la resistencia al doble de lo normal hace girar la curva hacia abajo a la mitad de una pendiente.

Tenga en cuenta también que cuando la presión de la aurícula derecha aumenta para igualar la Psf, el retorno venoso se vuelve cero en todos los niveles de resistencia al retorno venoso porque no hay un gradiente de presión que provoque el flujo de sangre. Por lo tanto, el nivel más alto al que puede subir la presión de la aurícula derecha, independientemente de cuánto pueda fallar el corazón, es igual a la Psf.

Combinaciones de patrones de curvas de retorno venoso. **Higo- ure 20-14** muestra los efectos sobre la curva de retorno venoso provocados por cambios simultáneos en la Psf y la resistencia al retorno venoso, demostrando que ambos factores pueden operar simultáneamente.

ANÁLISIS DE SALIDA CARDÍACA Y PRESIÓN AURICULAR DERECHA POR CURVAS SIMULTÁNEAS DE SALIDA CARDÍACA Y RETORNO VENOSO

En la circulación completa, el corazón y la circulación sistémica deben operar juntos. Este requisito significa que (1) el retorno venoso de la circu- lación sistémica debe ser igual al gasto cardíaco del corazón y

(2) la presión de la aurícula derecha es la misma para el corazón y Circulación sistemica.

Por lo tanto, se puede predecir el gasto cardíaco y el correcto presión auricular de la siguiente manera:

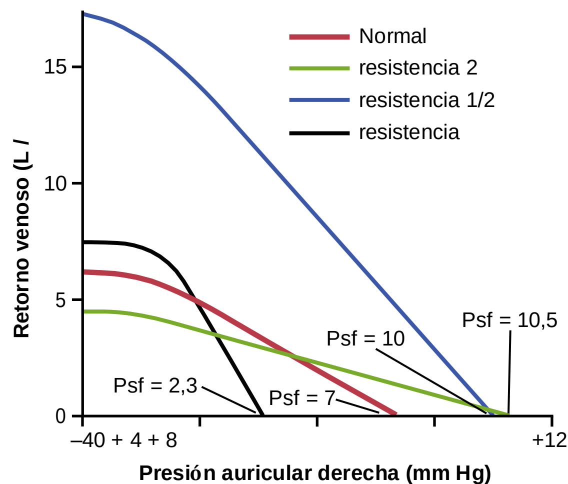


Figura 20-14. Combinaciones de los patrones principales de curvas de retorno venoso que muestran los efectos de cambios simultáneos en la presión de llenado sistémica media (Psf) y en la resistencia al retorno venoso. *(Modi- extraído de Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2ª ed. Filadelfia: WB Saunder, 1973.)*

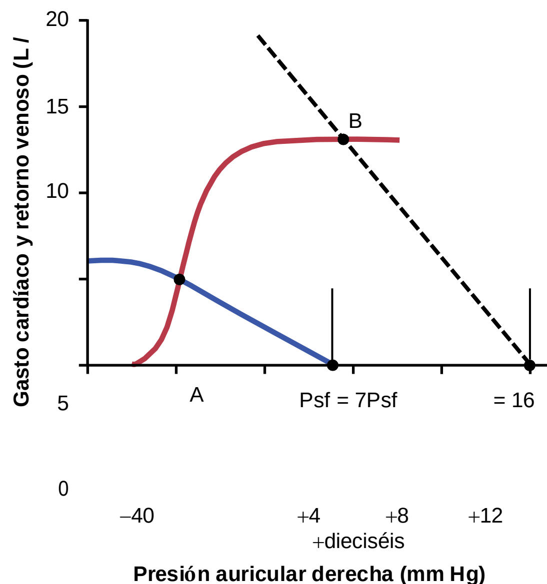


Figura 20-15. Los dos *curvas sólidas* demostrar un análisis del gasto cardíaco y la presión auricular derecha cuando el gasto cardíaco (*línea roja*) y retorno venoso (*línea azul*) las curvas son normales. La transfusión de sangre equivalente al 20% del volumen de sangre hace que la curva de retorno venoso se convierta en la curva discontinua. Como resultado, el gasto cardíaco y la presión de la aurícula derecha se desplazan del punto A al punto B. Psf, mediapresión de llenado sistémica.

1. Determina lo momentáneo capacidad de bombeo del corazón, y representan esta capacidad en forma de una curva de gasto cardíaco.
2. Determine el estado momentáneo de flujo desde la circulación sistémica hacia el corazón y corazón y circulación sistémica. Por lo tanto, en la circulación normal, la presión de la aurícula derecha, el gasto cardíaco y el retorno venoso están representados por el punto A, llamado punto de equilibrio, que da un valor normal para el gasto cardíaco de5 L / min y una presión auricular derecha de 0 mm Hg.

Efecto del aumento del volumen sanguíneo sobre el gasto cardíaco. Un aumento repentino en el volumen de sangre de aproximadamente un 20% de aumento Es el gasto cardíaco a alrededor de 2,5 a 3 veces lo normal. Un análisis de este efecto se muestra en**Figura 20-15.**. Inmediatamente después de infundir la gran cantidad de sangre adicional, el aumento de llenado del sistema hace que la Psf aumente a 16 mm Hg, lo que desplaza la curva de retorno venoso hacia la derecha. Al mismo tiempo, el aumento del volumen de sangre distiende los vasos sanguíneos, reduciendo su resistencia y
reduciendo así la resistencia al retorno venoso, que hace girar la curva hacia arriba. Como resultado de estos dos efectos, la curva de retorno venoso de**Figura 20-15.** se desplaza a la Derecha. Esta nueva curva se equipara con la curva de gasto cardíaco en el punto B, lo que muestra que el gasto cardíaco y el retorno venoso aumentan de 2,5 a 3 veces y que la presión de la aurícula derecha se eleva a aproximadamente +8 mm Hg.

Efectos compensatorios iniciados en respuesta a un aumento Volumen de sangre. El gran aumento del gasto cardíaco causado por el aumento del volumen sanguíneo dura sólo unos minutos porque inmediatamente comienzan a producirse varios efectos compensatorios:

1. El aumento del gasto cardíaco aumenta el capilar *presión* para que empiece el fluido para transudir fuera de la
capilares en los tejidos, devolviendo así la volumen de sangre hacia la normalidad.
2. El aumento de presión en las venas hace que las venas continúen dilatándose gradualmente por el mecanismo llamado estrés-relajación, provocando especialmente los reservorios venosos de sangre, como el hígado y el bazo,

describa este estado de flujo en forma de curva de retorno venoso.

3. Compare estas curvas entre sí, como se muestra en **Figura 20-15.**.

Dos curvas en la figura representan el desarrollo cardíaco normal. *poner curva* (línea roja) y la curva de retorno venoso normal (línea azul). Solo hay un punto en el gráfico, el punto A, en el que el retorno venoso es igual al gasto cardíaco y en el que la presión de la aurícula derecha es la misma para ambos

distender, reduciendo así la Psf.

3. El exceso de flujo sanguíneo a través de los tejidos periféricos provoca un aumento autorregulador de la resistencia vascular periférica, aumentando así la resistencia a *el retorno venoso.*

Estos factores hacen que el Psf regrese hacia la normalidad y los vasos de resistencia de la circulación sistémica para contraerse. Por lo tanto, gradualmente, durante un período de 10 a 40 minutos, el gasto cardíaco vuelve casi a la normalidad.

Efecto de la estimulación simpática sobre el gasto cardíaco. La estimulación simpática afecta el corazón y la circulación sistémica: (1) hace que el corazón bombee más fuerte; y (2) en la circulación sistémica, aumenta la Psf debido a la contracción de los vasos periféricos, especialmente las venas,y aumenta la resistencia al retorno venoso.

En **Figura 20-16.**, se representan las curvas de gasto cardíaco normal y retorno venoso; estos se equiparan entre sí en el punto A, que representa un retorno venoso normal, un gasto cardíaco de 5 l / min. y presión auricular derecha de 0 mm Hg. Nótese en la figura que la máxima simpatía

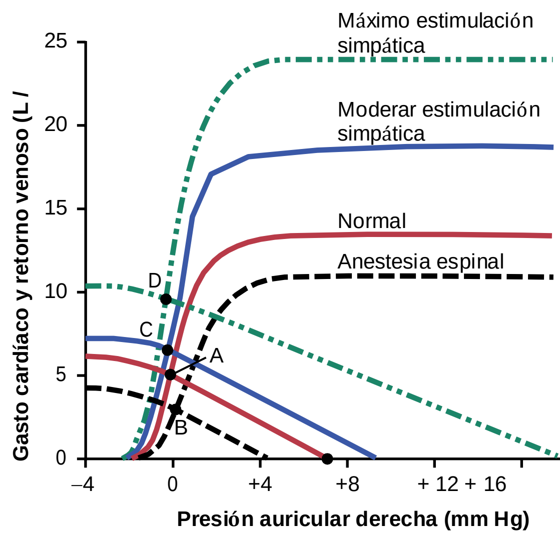
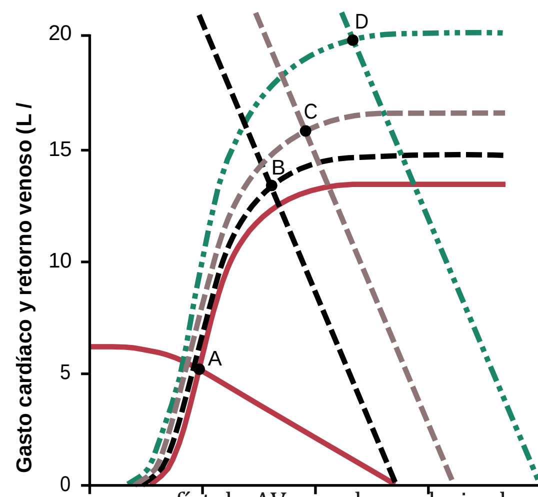


Figura 20-16. Análisis del efecto sobre el gasto cardíaco de (1) estimulación simpática moderada (del punto A al punto C), (2) estimulación simpática máxima (punto D) y (3) inhibición simpática causado por la anestesia espinal total (punto B). *(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2a ed. Filadelfia: WB Saunders, 1973.)*

La estimulación (curvas verdes) aumenta la Psf a 17 mm Hg (representada por el punto en el que la curva de retorno venoso alcanza el nivel de retorno venoso cero). La estimulación simpática también aumenta la eficacia de bombeo del corazón en casi un 100%. Como resultado, el gasto cardíaco aumenta deel valor normal en equilibrio punto A a aproximadamente el doble de lo normal en el punto de equilibrio D y, sin embargo, la presión de la aurícula derecha apenas cambia. Por lo tanto, diferentes grados de estimulación simpática pueden aumentar el gasto cardíaco progresivamente hasta aproximadamente el doble de lo normal durante períodos cortos, hasta que se produzcan otros efectos compensatorios en segundos o minutos para devolver el gasto cardíaco casi a la normalidad.

Efecto de la inhibición simpática sobre el gasto cardíaco. El simpático El sistema nervioso se puede bloquear induciendo anestesia espinal total o usando un fármaco, como el hexametonio, que bloquea la transmisión de señales nerviosas a través de los ganglios autónomos. Las curvas más bajas en**Figura 20-16.** muestre el efecto de la inhibición simpática causada por la anestesia espinal total, demostrando lo siguiente: (1) la Psf cae a aproximadamente 4 mm Hg; y (2) la efectividad del corazón como una bomba disminuye a aproximadamente el 80% de lo normal. El gasto cardíaco cae del punto A al punto B, que es una disminución de aproximadamente el 60% de lo normal.

Efecto de la apertura de una gran fístula arteriovenosa. **Higo-ure 20-17** muestra varias etapas de cambios circulatorios que ocurren después de abrir



una fístula AV grande, es decir, después de hacer una abertura directamente entre una arteria grande y una vena grande.

1. Las dos curvas rojas que se cruzan en el punto A muestran la condición normal.
2. Las curvas que se cruzan en el punto B muestran el estado circulatorio inmediatamente después de la apertura de la gran fístula.

–40 + 4 + 8 + 12

Presión auricular derecha (mm Hg)

Figura 20-17. Análisis de los cambios sucesivos en el gasto cardíaco y la presión de la aurícula derecha en un ser humano después de que se abre repentinamente una gran fístula arteriovenosa (AV). Las etapas del análisis, mostradas por los puntos de equilibrio, son las siguientes: A, condiciones normales; B, inmediatamente después de abrir la fístula AV; C, aproximadamente 1 minuto después de que se hayan activado los reflejos simpáticos; y D, varias semanas después de que el volumen sanguíneo haya aumentado y el corazón haya comenzado a hipertrofiar.*(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2a ed. Filadelfia: WB Saunders, 1973.)*

Los principales efectos son los siguientes: (a) una rotación repentina y precipitada de la curva de retorno venoso hacia arriba causada por la gran disminución de la resistencia a *el retorno venoso* cuando se permite que la sangre fluya casi sin impedimentos directamente desde las grandes arterias hacia el sistema venoso, sin pasar por la mayoría de los elementos de resistencia de la circulación periférica; y (b) un ligero aumento en el nivel de la curva de gasto cardíaco porque la apertura de la fístula disminuye la resistencia periférica y permite una caída aguda de la presión arterial contra la cual el corazón puede bombear más fácilmente. El resultado neto, representado por el punto B, es un aumento del gasto cardíaco de 5 L / min hasta 13 L / min y un aumento de la presión auricular derecha a aproximadamente +3 mm Hg.

3. El punto C representa los efectos aproximadamente 1 minuto después, después de que los reflejos del nervio simpático hayan restaurado la presión arterial casi a la normalidad y hayan causado otros dos efectos: (a) un aumento en la Psf (porque de constricción de todas las venas y arterias) de 7 a 9 mm Hg, desplazando así la curva de retorno venoso 2 mm Hg hacia la derecha; y (b) mayor elevación de la curva de gasto cardíaco debido a la excitación nerviosa simpática del corazón. El gasto cardíaco se eleva ahora a casi 16 l / min y la presión de la aurícula derecha se eleva a unos 4 mm Hg.
4. El punto D muestra el efecto después de varias semanas más. En este momento, el volumen de sangre ha aumentado debido a que la ligera reducción de la presión arterial y la estimulación simpática han aumentado transitoriamente.

redujo la producción renal de orina, provocando retención de sal y agua. La Psf ha aumentado ahora a +12 mm Hg, desplazando la curva de retorno venoso otros 3 mm Hg hacia la derecha. Además, el aumento prolongado de la carga de trabajo del corazón ha provocado que el músculo cardíaco se hipertrofie ligeramente, elevando aún más el nivel de la curva de gasto cardíaco. Por lo tanto, el punto D muestra un gasto cardíaco que ahora es de casi 20 L / min y una presión en la aurícula derecha de aproximadamente 6 mm Hg.

Otros análisis de la regulación del gasto cardíaco. En Capítulo 21, se presenta un análisis de la regulación del gasto cardíaco durante el ejercicio. EnCapítulo 22, análisis de la regulación del gasto cardíaco en varias etapas del corazón congestivo se discuten las fallas.

MÉTODOS DE MEDICIÓN CARDÍACA PRODUCCIÓN

La evaluación precisa del gasto cardíaco es de vital importancia.tant en la práctica médica moderna, especialmente en pacientes críticamente enfermos o en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía. En experimentos con animales, se puede medir el gasto cardíaco usando un flujómetro electromagnético o ultrasónico colocado en la aorta o arteria pulmonar para medir el gasto cardíaco. En los seres humanos, sin embargo, el gasto cardíaco suele medirse mediante métodos indirectos que no requieren cirugía.

Salida pulsátil del corazón medida por caudalímetro electromagnético o ultrasónico

Figura 20-18. muestra un registro en un perro del flujo sanguíneo en la raíz de la aorta; esta grabación se realizó utilizando un caudalímetro electromagnético. Demuestra que el flujo sanguíneo aumenta rápidamente a un pico durante la sístole y luego, al final de la sístole, se invierte durante una fracción de segundo. Este flujo inverso hace que la válvula aórtica se cierre y el flujo vuelva a cero.

Medición del gasto cardíaco utilizando el principio de oxígeno Fick

El principio de Fick se explica por **Figura 20-19.**. Esta figura muestra que cada minuto se absorben 200 ml de oxígeno de los pulmones a la sangre pulmonar. También muestra que la sangre que ingresa al corazón derecho tiene una concentración de oxígeno de 160 ml / L de sangre, mientras que la que sale del corazón izquierdo tiene una concentración de oxígeno de 200 ml / L de sangre. A partir de estos datos, se puede calcular que cada litro de sangre que pasa por los pulmones absorbe 40 ml de oxígeno.

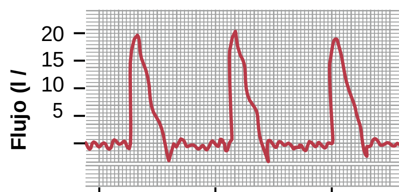
Debido a que la cantidad total de oxígeno absorbido en la sangre desde los pulmones cada minuto es de 200 ml, dividiendo 200 por 40 se calcula en un total de 5 litros de sangre que deben pasar por la circulación pulmonar cada minuto para absorber esta cantidad de oxígeno. Por lo tanto, la cantidad de sangre que fluye a través de los pulmones cada minuto es de 5 litros, que también es una medida del gasto cardíaco. Por lo tanto, el gasto cardíaco se puede calcular mediante la siguiente fórmula:

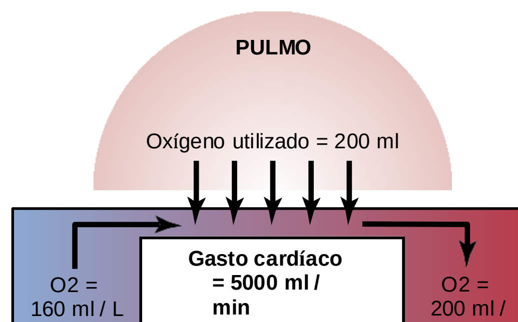
$$\text{Gasto cardíaco (L/min)} = \frac{\text{O2 absorbido por minuto por los pulmones (ml/min)}}{\text{Diferencia arteriovenosa de O2 (ml/L de sangre)}}$$

Al aplicar este procedimiento de Fick para medir el gasto cardíaco en humanos, generalmente se obtiene sangre venosa mixta a través de un catéter que se inserta en la vena braquial del antebrazo, a través de la vena subclavia, hasta la aurícula derecha y, finalmente, en el ventrículo derecho o arteria pulmonar. La sangre arterial sistémica se puede obtener de cualquier arteria sistémica del cuerpo. La tasa de absorción de oxígeno por los pulmones se mide por la tasa de desaparición de oxígeno del aire respirado, utilizando cualquier tipo de medidor de oxígeno.

Método de dilución del indicador

Para medir el gasto cardíaco mediante el método de dilución del indicador, se inyecta una pequeña cantidad de indicador, como un tinte, en una vena sistémica grande o, preferiblemente, en la aurícula derecha. Este indicador pasa rápidamente a través del lado derecho del corazón, luego a través de los vasos sanguíneos de los pulmones, a través del lado izquierdo del corazón y finalmente al sistema arterial sistémico. La concentración del tinte se registra como el tinte pasa a través de una de las arterias periféricas, dando una curva como se muestra en**Figura 20-20**. En cada uno de estos casos, se inyectaron 5 miligramos de tinte Cardiogreen a tiempo cero. En el registro superior, nada del tinte pasó al árbol arterial hasta aproximadamente 3 segundos después de lainyección, pero luego la concentración arterial del tinte





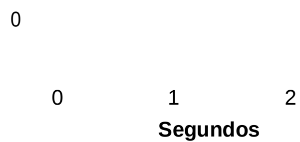


Figura 20-18. Flujo sanguíneo pulsátil en la raíz de la aorta registrado mediante un flujómetro electromagnético.

Figura 20-19. Principio de Fick para determinar el gasto cardíaco.

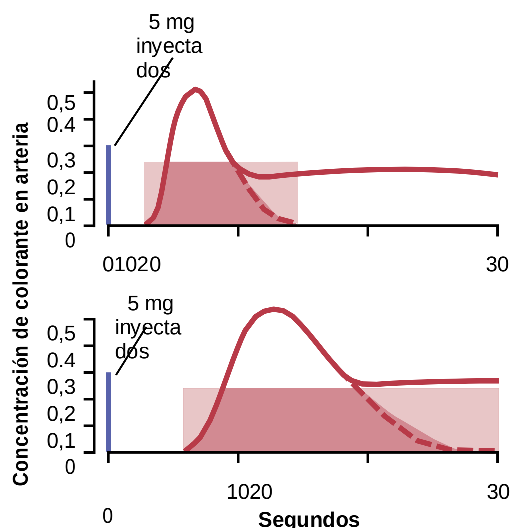


Figura 20-20. Curvas de concentración de colorante extrapoladas utilizadas para calcular dos salidas cardíacas separadas mediante el método de dilución. Las áreas rectangulares son las concentraciones medias calculadas de colorante en la sangre arterial para las duraciones de las respectivas curvas extrapoladas.

subió rápidamente a un máximo en aproximadamente 6 a 7 segundos. Después de eso, la concentración cayó rápidamente, pero antes de que la concentracióntración llegó a cero, parte del tinte había ya circuló todo el camino a través de algunos de los vasos sistémicos periféricos y regresó por el corazón por segunda vez. En consecuencia, la concentración de tinte en la arteria comenzó a aumentar nuevamente. A los efectos del cálculo, es necesario extrapolar la pendiente descendente inicial de la curva al punto cero, como se muestra en la parte punteada de cada curva. De esta manera, la curva tiempo-concentración extrapolada del colorante en la arteria sistémica sin recirculación puede medirse en su primera porción y estimarse con razonable precisión en su última porción.

Una vez que se ha determinado la curva de concentración de tiempo extrapolada, la concentración media de tinte en el A continuación, se puede calcular la sangre arterial durante la duración de la curva. Por ejemplo, en el ejemplo superior de**Figura 20-20**, este cálculo se realizó midiendo el área debajo de toda la curva inicial y extrapolada y luego promediando la concentración de tinte durante la duración de la curva. Se puede ver en el rectángulo sombreado que se extiende a ambos lados de la curva en la figura superior que la concentración promedio de tinte fue de 0.25 mg / dl de sangre y que la duración de este valor promedio fue de 12 segundos. Se había inyectado un total de 5 miligramos de tinte al comienzo del experimento. Para que la sangre que lleva solo 0,25 miligramos de tinte en cada 100 mililitros para transportar los 5 miligramos completos de tinte a través del corazón y los pulmones en 12 segundos, un

$$\text{Gasto cardíaco (ml/min)} = \frac{\text{Miligramos de tinte inyectado} \times 60}{\left(\begin{array}{c}\text{Concentración promedio de tinte}\\ \text{en cada mililitro de sangre}\\ \text{por los durationorte oF thmi curvmi}\end{array}\right) \times \left(\begin{array}{c}\text{Duración de}\\ \text{La curva}\\ \text{en segundos}\end{array}\right)}$$

Ecocardiografía

El gasto cardíaco también se puede estimar mediante ecocardiografía, un método que utiliza ondas de ultrasonido de un transductor colocado en la pared torácica o que se pasa al esófago del paciente para medir el tamaño de las cámaras del corazón y la velocidad de sangre que fluye desde el ventrículo izquierdo a la aorta. El volumen sistólico se calcula a partir de la velocidad de la sangre que fluye hacia la aorta, y el área de la sección transversal de la aorta se determina a partir del diámetro de la aorta medido por

total de 20 porciones, cada una con 100 mililitros de sangre, habrían pasado a través del corazón. durante los 12 segundos, que sería lo mismo que un gasto cardíaco de 2 L / 12 seg, o 10 L / min.**Figura 20-20**. En resumen, el gasto cardíaco se puede determinar mediante la siguiente fórmula:

UNIDAD

imágenes de ultrasonido. Luego, el gasto cardíaco se calcula a partir del producto del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca.

Método de bioimpedancia eléctrica torácica

Cardiografía de impedancia, también conocida como bioimpedancia eléctrica torácica, es una tecnología no invasiva que se utiliza para medir cambios en la conductividad eléctrica total del tórax como una evaluación indirecta de parámetros hemodinámicos como el gasto cardíaco. Este método detecta los cambios de impedancia causados por una corriente de alta frecuencia y baja magnitud que fluye a través del tórax entre dos pares de electrodos adicionales ubicados fuera del segmento medido. La impedancia eléctrica es la oposición que presenta un circuito a una corriente cuando se aplica un voltaje. Con cada latido del corazón, el volumen sanguíneo y la velocidad en la aorta cambian, y el cambio correspondiente en la impedancia y su sincronización se miden y utilizan para estimar el gasto cardíaco.

Aunque algunos estudios han sugerido que la cardiografía de impedancia puede proporcionar evaluaciones razonables del gasto cardíaco en algunas condiciones, este método también está sujeto a varias fuentes potenciales de error, incluidas interferencias eléctricas, artefactos de movimiento, acumulación de líquido alrededor del corazón y en el corazón. pulmones y arritmias. Algunos estudios han sugerido que el error promedio con este método puede ser tan alto como del 20% al 40%.

La evaluación precisa del gasto cardíaco proporciona información sobre la función cardíaca y la perfusión tisular porque el gasto cardíaco representa la suma de los flujos sanguíneos a todos los órganos y tejidos del cuerpo. Por lo tanto, se están desarrollando continuamente métodos no invasivos para mediciones más precisas del gasto cardíaco para el manejo de pacientes con cirrosis.angustia culatoria.

Bibliografía

Berger D, Takala J: Determinantes del retorno venoso sistémico y el impacto de la ventilación con presión positiva. Ann Transl Med 6: 350,2018.

Guyton AC: Determinación del gasto cardíaco equiparando las curvas de retorno venoso con las curvas de respuesta cardíaca. Physiol Rev 35: 123, 1955.

Guyton AC: la relación del gasto cardíaco y el control de la presión arterial. Circulación 64: 1079, 1981.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Fisiología circulatoria: gasto cardíaco y su regulación. Filadelfia: WB Saunders, 1973.

Hall JE: Integración y regulación de la función cardiovascular. Am J Physiol 277: S174, 1999.

Hall JE: el uso pionero de análisis de sistemas para estudiar la regulación del gasto cardíaco. Soy J Physiol Regul Integr Comp Physiol 287: R1009,2004.

Klein I, Danzi S: Enfermedad de la tiroides y corazón. Circulación 116: 1725, 2007.

Kobe J, Mishra N, Arya VK, Al-Moustadi W, Nates W, Kumar B: Monitoreo de salida cardíaca: tecnología y elección. Tarjeta Ann Anaesth22: 6, 2019.

Magder S: Volumen y su relación con el gasto cardíaco y el retorno venoso. Crit Care 20: 271, 2016.

Patterson SW, Starling EH: Sobre los factores mecánicos que determinan la salida de los ventrículos. J Physiol 48: 357, 1914.

Rothe CF: Control reflejo de venas y capacitancia vascular. PhysiolRev 63: 1281, 1983.

Rothe CF: Presión media de llenado circulatorio: su significado y medida. J Appl Physiol 74: 499, 1993.

Sarnoff SJ, Berglund E: función ventricular. 1. Ley del corazón de Starling, estudiada mediante curvas simultáneas de función del ventrículo derecho e izquierdo en el perro. Circulación 9: 706, 1953.

Thiele RH, Bartels K, Gan TJ: Monitorización del gasto cardíaco: una evaluación y revisión contemporáneas. Crit Care Med 43: 177, 2015.

Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: Un marco novedoso de equilibrio circulatorio. Am J Physiol Heart Circ Physiol 286: H2376, 2004.



CAPÍTULO

UNIDAD

Flujo sanguíneo muscular y gasto cardíaco durante el · · · ˙Circulación coronaria y cardiopatía isquémica

En este capítulo consideramos lo siguiente: (1) flujo sanguíneo a los músculos esqueléticos; y (2) flujo sanguíneo de la arteria coronariaal corazon. La regulación de cada uno de estos tipos de flujo sanguíneo se logra principalmente mediante el control local de la resistencia vascular en respuesta a las necesidades metabólicas del tejido muscular.

También discutimos la fisiología de temas relacionados, incluidos los siguientes: (1) control del gasto cardíaco durante el ejercicio; (2) características de los ataques cardíacos; y (3) el dolor de la angina de pecho.

REGULACIÓN DEL FLUJO DE SANGRE EN EL MÚSCULO ESQUELÉTICO EN DESCANSO Y

El ejercicio extenuante es una de las condiciones más estresantes que enfrenta el sistema circulatorio normal porque hay una masa tan grande de músculo esquelético en el cuerpo, que requiere grandes cantidades de flujo sanguíneo. Además, el gasto cardíaco a menudo debe aumentar de cuatro a cinco veces el normal en el no atleta o de seis a siete veces el normal en el atleta bien entrenado para satisfacer las necesidades metabólicas de los músculos en ejercicio.

TASA DE FLUJO SANGUÍNEO DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Durante el reposo, la sangre del músculo esquelético el flujo promedio es de 3 a 4 ml / min / 100 g de músculo. Durante el ejercicio extremo en el pozodeportista condicionado, este flujo sanguíneo puede aumentar de 25 a 50 veces, elevándose a 100 a 200 ml / min / 100 g de músculo. Flujos máximos de sangreSe han reportado hasta 400 ml / min / 100 g de músculo para los músculos del muslo de atletas entrenados en resistencia.

Flujo sanguíneo durante las contracciones musculares. **Figura 21-1** muestra un registro de cambios en el flujo sanguíneo en un músculo de la pantorrilla de una pierna durante un ejercicio muscular rítmico fuerte. Tenga en cuenta que el flujo aumenta y disminuye con cada músculo contraído.tracción. Al final de las contracciones, el flujo sanguíneo permanece alto durante unos segundos, pero luego vuelve a la normalidad durante los siguientes minutos.

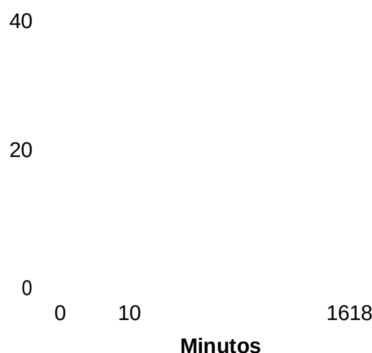
La causa del flujo más bajo durante la fase de contracción muscular del ejercicio es la compresión de los vasos sanguíneos por el músculo contraído. Durante una fuerte contracción tetánicación, que provoca una compresión sostenida de la sangre

vasos sanguíneos, el flujo sanguíneo casi se puede detener, pero esto también provoca un rápido debilitamiento de la contracción.

Aumento del flujo sanguíneo en los capilares musculares durante el ejercicio. Durante el reposo, algunos capilares musculares tienen poco o ningún flujo de sangre, pero durante el ejercicio intenso, todos los capilares se abren. Esta apertura de capilares inactivos disminuye la distancia que el oxígeno y otros nutrientes deben difundirse desde los capilares hasta las fibras musculares que se contraen; a veces contribuye de dos a tres veces el área de superficie capilar aumentada a través de la cual el oxígeno y los nutrientes pueden difundirse desde la sangre a los tejidos.

CONTROL DEL FLUJO SANGUÍNEO DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

La disminución de oxígeno en el músculo mejora enormemente el flujo. El gran aumento del flujo sanguíneo muscular que se produce durante la actividad del músculo esquelético es causado principalmente por sustancias químicas liberadas localmente que actúan directamente sobre las arteriolas del músculo para causar dilatación. Uno de los efectos químicos más importantes es la reducción del nivel de oxígeno en los tejidos musculares. Cuando los músculos están activos, usan oxígeno rápidamente, lo que disminuye la concentración de oxígeno en los fluidos tisulares. Esto a su vez provoca vasodilatación arteriolar local porque



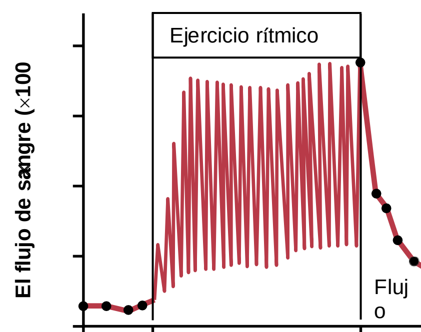


Figura 21-1. Efectos del ejercicio muscular sobre el flujo sanguíneo en la pantorrilla de una pierna durante una fuerte contracción rítmica. El flujo de sangre fue muchomenos durante las contracciones que entre las contracciones. *(Modificado de Barcroft H, Dornhorst AC: El flujo sanguíneo a través de la pantorrilla humana durante el ejercicio rítmico. J Physiol 109: 402, 1949.)*

los niveles bajos de oxígeno hacen que los vasos sanguíneos se relajen y porque la deficiencia de oxígeno provoca la liberación de sustancias vasodilatadoras. La adenosina puede ser una sustancia vasodilatadora importante, pero los experimentos han demostrado que incluso grandes cantidades de adenosina infundidas directamente en una arteria muscular no pueden aumentar el flujo sanguíneo en la misma medida que durante el ejercicio intenso y no pueden mantener la vasodilatación en el músculo esquelético durante más de aproximadamente 2 horas.

Afortunadamente, incluso después de que los vasos sanguíneos de los músculos se hayan vuelto insensibles a los efectos vasodilatadores de la adenosina, otros factores vasodilatadores continúan manteniendo un aumento del flujo sanguíneo capilar mientras continúe el ejercicio. Estos factores incluyen los siguientes: (1) iones de potasio; (2) trifosfato de adenosina (ATP); (3) ácido láctico; y (4) dióxido de carbono. Todavía no sabemos cuantitativamente qué papel juega cada uno de estos factores en el aumento del flujo sanguíneo muscular durante la actividad muscular; este tema se discutió con más detalle enCapítulo 17.

Control nervioso del flujo sanguíneo muscular. Además de los mecanismos vasodilatadores tisulares locales, los músculos esqueléticos están provistos de nervios vasoconstrictores simpáticos y, en algunas especies de animales, también nervios vasodilatadores simpáticos.

Las fibras nerviosas vasoconstrictoras simpáticas secretan noradrenalina en sus terminaciones nerviosas. Cuando se activa al máximo, este mecanismo puede disminuir el flujo sanguíneo a través de los músculos en reposo a tan solo la mitad o un tercio de lo normal. Esta vasoconstricción es de importancia fisiológica para atenuar las disminuciones de la presión arterial en el choque circulatorio y durante otros períodos de estrés, cuando incluso puede ser necesario aumentar la presión arterial.

Además de la noradrenalina secretada en las terminaciones nerviosas vasoconstrictoras simpáticas, la médula de las dos glándulas suprarrenales también secreta mayores cantidades de noradrenalina más aún más epinefrina en la sangre circulante durante el ejercicio intenso. La noradrenalina circulante actúa sobre los vasos musculares provocando un efecto vasoconstrictor similar al provocado por la estimulación directa del nervio simpático. Sin embargo, la epinefrina a menudo tiene un leve efecto vasodilatador porque la epinefrina excita más receptores beta-adrenérgicos de los vasos, que son receptores vasodilatadores, en contraste con los receptores alfa vasoconstrictores excitados especialmente por la noradrenalina. Estos receptores se analizan enCapítulo 61.

REAJUSTES CIRCULATORIOS DURANTE EL EJERCICIO

Durante el ejercicio ocurren tres efectos principales que son esenciales para que el sistema circulatorio suministre el tremendo flujo sanguíneo requerido por los músculos: (1) activación del sistema nervioso simpático en muchos tejidos con los consiguientes efectos estimulantes sobre la circulación; (2) aumento de la presión arterial; y (3) aumento del gasto cardíaco.

Efectos de la activación simpática

Al comienzo del ejercicio, las señales se transmiten no solo desde el cerebro a los músculos para provocar la contracción muscular, sino también al centro vasomotor para iniciar la descarga simpática en muchos otros tejidos. Simultáneamente, se atenúan las señales parasimpáticas al corazón. Por lo tanto, resultan tres efectos circulatorios principales:

1. El corazón es estimulado a un ritmo cardíaco mucho mayor y una mayor fuerza de bombeo como resultado del impulso simpático hacia el corazón más la liberación del corazón de la inhibición parasimpática normal.
2. Muchas de las arteriolas de la circulación periférica están fuertemente contraídas, excepto las arteriolas de los músculos activos, que están fuertemente vasodilatadas por los efectos vasodilatadores locales de los músculos, como se señaló anteriormente. Por lo tanto, el corazón es estimulado para suministrar el aumento de flujo sanguíneo requerido por los músculos, mientras que al mismo tiempo se reduce temporalmente el flujo sanguíneo a través de la mayoría de las áreas no musculares del cuerpo, lo que "presta" suministro de sangre a los músculos. Este proceso representa hasta 2 L / min de flujo sanguíneo adicional a los músculos, lo cual es sumamente importante cuando se considera que una persona corre para salvar su vida, cuando incluso un aumento fraccional en la velocidad de carrera puede marcar la diferencia entre la vida y la muerte. . Dos de los sistemas circulatorios periféricos, los sistemas coronario y cerebral,
3. Las paredes musculares de las venas y otras áreas capacitativas de la circulación se contraen poderosamente, lo que aumenta en gran medida la presión de llenado sistémica media. Como aprendimos enCapítulo 20, este efecto es uno de los factores más importantes para promover el aumento del retorno venoso de sangre al corazón y, por lo tanto, para aumentar el gasto cardíaco.

La estimulación simpática puede aumentar la presión arterial durante el ejercicio

Un efecto importante del aumento de la estimulación simpática en el ejercicio es aumentar la presión arterial. Este aumento de la presión arterial es el resultado de múltiples efectos estimulantes, incluidos los siguientes: (1) vasoconstricción de las arteriolas y arterias pequeñas en la mayoría de los tejidos del cuerpo, excepto el cerebro y los músculos activos, incluido el corazón; (2) aumento de la actividad de bombeo del corazón; y (3) un gran aumento de la presión de llenado sistémica media causado principalmente por la contracción venosa. Estos efectos, al trabajar juntos, casi siempre aumentan la presión arterial durante el ejercicio. Este aumento puede ser tan pequeño como 20 mm Hg o hasta 80 mm Hg, dependiendo de las condiciones.

bajo el cual se realiza el ejercicio. Cuando una persona realiza ejercicio en condiciones tensas pero usa solo unos pocos músculos, la respuesta nerviosa simpática aún ocurre. En los pocos músculos activos, se produce vasodilatación, pero en otras partes del cuerpo el efecto es principalmente vasoconstricción, que a menudo aumenta la presión arterial arterial hasta 170 mm Hg. Tal condición podría ocurrir en una persona parada en una escalera y clavando con un martillo en el techo de arriba. La tensión de la situación es obvia.

Por el contrario, cuando una persona realiza un ejercicio masivo de todo el cuerpo, como correr o nadar, el aumento de la presión arterial suele ser de solo 20 a 40 mmHg. Esta falta de un gran aumento de la presión se debe a la vasodilatación extrema que se produce simultáneamente en grandes masas de músculo activo.

¿Por qué es importante el aumento de la presión arterial durante el ejercicio? Cuando los músculos se estimulan al máximo en un experimento de laboratorio, pero sin permitir que aumente la presión arterial, el flujo sanguíneo muscular rara vez aumenta más de ocho veces. Sin embargo, sabemos por estudios de corredores de maratón que el flujo sanguíneo muscular puede aumentar desde tan solo 1 L / min para todo el cuerpo durante el descanso a más de 20 L / min durante la actividad máxima. Por lo tanto, está claro que el flujo sanguíneo muscular puede aumentar mucho más que el que ocurre en este simple experimento de laboratorio. ¿Cuál es la diferencia? Principalmente, la presión arterial aumenta durante el ejercicio normal. Supongamos, por ejemplo, que la presión arterial aumenta en un 30% durante el ejercicio intenso. Este aumento del 30% hace que un 30% más de fuerza empuje la sangre a través de los vasos del tejido muscular. Sin embargo, este no es el único efecto importante: la presión adicional también estira las paredes de los vasos,

Importancia del aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio

Muchos efectos fisiológicos diferentes ocurren al mismo tiempo durante el ejercicio para aumentar el gasto cardíaco aproximadamente en proporción al grado de ejercicio. De hecho, la capacidad del sistema circulatorio para proporcionar un mayor gasto cardíaco para el suministro de oxígeno y otros nutrientes a los músculos durante el ejercicio es tan importante como la fuerza de los propios músculos para establecer el límite para el trabajo muscular continuo. Por ejemplo, los corredores de maratón que pueden aumentar más su gasto cardíaco son generalmente los que tienen tiempos de carrera récord.

Análisis gráfico de los cambios en el gasto cardíaco durante el ejercicio intenso. Figura 21-2 muestra un análisis gráfico del gran aumento del gasto cardíaco que se produce durante el ejercicio intenso. Las curvas de gasto cardíaco y retorno venoso que se cruzan en el punto A representan la circulación normal, y las curvas que se cruzan en el punto B representan ejercicio intenso. Tenga en cuenta que el gran aumento del gasto cardíaco requiere cambios significativos tanto en la curva de gasto cardíaco como en la curva de retorno venoso, como se indica a continuación.

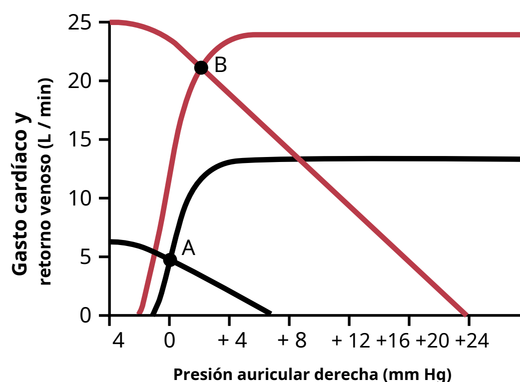


Figura 21-2. Análisis gráfico del cambio en el gasto cardíaco, el retorno venoso y la presión de la aurícula derecha con el inicio de un ejercicio intenso. *Curvas negras*, Circulación normal. *Curvas rojas*, ejercicio pesado.

El aumento del nivel de la curva de gasto cardíaco es fácil de comprender. Es el resultado casi en su totalidad de la estimulación simpática del corazón, que causa lo siguiente: (1) aumento de la frecuencia cardíaca, hasta tan alto como 170 a 190 latidos / min; y (2) aumento de la fuerza de contracción del corazón hasta el doble de lo normal. Sin este mayor nivel de función cardíaca, el aumento en el gasto cardíaco se limitaría al nivel de meseta del corazón normal, que sería un aumento máximo del gasto cardíaco de solo aproximadamente 2,5 veces en lugar del aumento de 4 veces que comúnmente puede ocurrir. ser logrado por el corredor no entrenado y el aumento de 7 veces que se puede lograr en algunos corredores de maratón.

Ahora estudie las curvas de retorno venoso. Si no se produjeron cambios en la curva de retorno venoso normal, el gasto cardíaco difícilmente podría aumentar en absoluto durante el ejercicio porque el nivel de meseta superior de la curva de retorno venoso normal es de solo 6 l / min. Sin embargo, ocurren dos cambios importantes:

1. La presión de llenado sistémica media aumenta al inicio de un ejercicio intenso. Este efecto resulta en parte de la estimulación simpática que contrae las venas y otras partes capacitativas de la circulación. Además, la tensión de los músculos abdominales y otros músculos esqueléticos del cuerpo comprime muchos de los vasos internos, proporcionando así una mayor compresión de todo el sistema vascular capacitativo y provocando un aumento aún mayor de la presión de llenado sistémica media. Durante el ejercicio máximo, estos dos efectos juntos pueden aumentar la presión de llenado sistémica media desde un nivel normal de 7 mm Hg hasta un máximo de 30 mmHg.
2. La pendiente de la curva de retorno venoso gira hacia arriba. Esta rotación ascendente es causada por una disminución de la resistencia en prácticamente todos los vasos sanguíneos del tejido muscular activo, lo que también hace que disminuya la resistencia al retorno venoso, aumentando así la pendiente ascendente de la curva de retorno venoso.

Por lo tanto, la combinación de aumento de la presión de llenado sistémica media y disminución de la resistencia al retorno venoso eleva todo el nivel de la curva de retorno venoso.

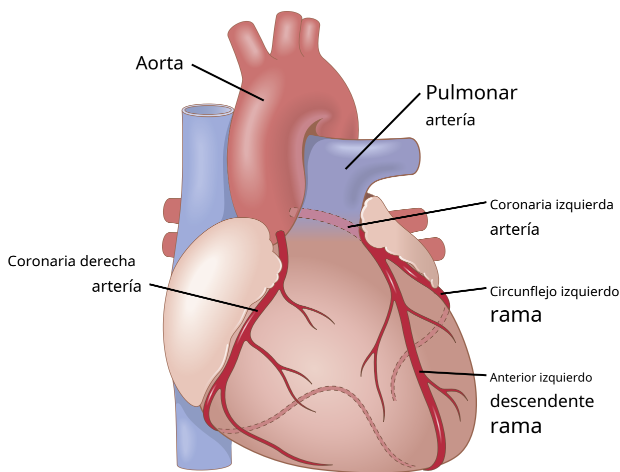


Figura 21-3. Arterias coronarias.

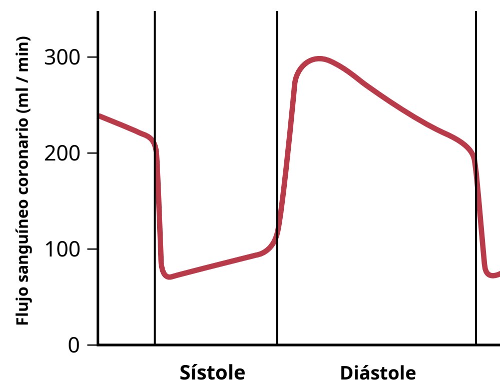


Figura 21-4. Flujo fásico de sangre a través de los capilares coronarios del ventrículo izquierdo humano durante la sístole cardíaca y la diástole (extrapolado de los flujos medidos en perros).

En respuesta a los cambios tanto en la curva de retorno venoso como en la curva de gasto cardíaco, el nuevo punto de equilibrio en **Figura 21-2** para el gasto cardíaco y la presión de la aurícula derecha ahora es el punto B, en contraste con el nivel normal en el punto A. Nótese especialmente que la presión de la aurícula derecha apenas ha cambiado, habiendo aumentado sólo 1,5 mmHg. De hecho, en una persona con un corazón fuerte, la presión de la aurícula derecha a menudo cae por debajo de lo normal durante un ejercicio muy intenso debido al aumento considerable de la estimulación simpática del corazón. Por el contrario, incluso un nivel moderado de ejercicio puede causar aumentos marcados en la presión de la aurícula derecha en pacientes con corazones debilitados.

CIRCULACIÓN CORONARIA

Aproximadamente un tercio de todas las muertes en los países industrializados del mundo occidental se deben a la enfermedad de las arterias coronarias, y la mayoría de los adultos mayores tienen al menos alguna alteración de la circulación de las arterias coronarias. Por este motivo, comprender la fisiología normal y patológica de la circulación coronaria es uno de los temas más importantes de la medicina.

ANATOMÍA FISIOLÓGICA DEL SUMINISTRO SANGUÍNEO CORONARIO

Figura 21-3 muestra el corazón y su riego sanguíneo coronario. Tenga en cuenta que las principales arterias coronarias se encuentran en la superficie del corazón, y las arterias más pequeñas penetran desde la superficie hacia la masa del músculo cardíaco. Es casi en su totalidad a través de estas arterias que el corazón recibe su suministro sanguíneo nutritivo. Solo el décimo de milímetro interno de la superficie endocárdica puede obtener una nutrición significativa directamente de la sangre dentro de las cámaras cardíacas, por lo que esta fuente de nutrición muscular es minúscula.

los *arteria coronaria izquierda* suministra principalmente las porciones anterior y lateral izquierda del ventrículo izquierdo, mientras que el *arteria coronaria derecha* irriga la mayor parte del ventrículo derecho, así como la parte posterior del ventrículo izquierdo en el 80% al 90% de las personas.

La mayor parte del flujo sanguíneo venoso coronario del músculo ventricular izquierdo regresa a la aurícula derecha del corazón a través de la *seno coronario*, que es aproximadamente el 75% del flujo sanguíneo coronario total. Por otro lado, la mayor parte de la sangre venosa coronaria del músculo ventricular derecho regresa a través de pequeños*venas cardíacas anteriores* que fluyen directamente a la aurícula derecha, no a través del seno coronario. Una cantidad muy pequeña de sangre venosa coronaria también fluye de regreso al corazón en un minuto *venas tebesias*, que se vacían directamente en todas las cámaras del corazón.

EL FLUJO NORMAL DE SANGRE CORONARIO PROMEDIA EL 5% DE LA SALIDA CARDÍACA

El flujo sanguíneo coronario normal en la persona en reposo promedia 70 ml / min / 100 g de peso del corazón, o aproximadamente 225 ml / min, que es aproximadamente del 4% al 5% del gasto cardíaco total.

Durante el ejercicio intenso, el corazón del adulto joven aumenta su gasto cardíaco de cuatro a siete veces, y bombea esta sangre contra una presión arterial superior a la normal. En consecuencia, la producción de trabajo del corazón en condiciones severas puede aumentar de 6 a 9 veces. Al mismo tiempo, el flujo sanguíneo coronario aumenta de 3 a 4 veces para suministrar los nutrientes adicionales que necesita el corazón. Este aumento no es tanto como el aumento de la carga de trabajo, lo que significa que aumenta la relación entre el gasto de energía del corazón y el flujo sanguíneo coronario. Por lo tanto, la eficiencia de la utilización cardíaca de la energía aumenta para compensar la deficiencia relativa del suministro de sangre coronaria.

La compresión del músculo cardíaco provoca cambios fásicos en el flujo sanguíneo coronario durante la sístole y la diástole. **Figura 21-4.** muestra los cambios en el flujo sanguíneo a través de los capilares de nutrientes del sistema coronario del ventrículo izquierdo en ml / min en el corazón durante la sístole y la diástole, extrapolados de estudios en animales de experimentación. Observe en este diagrama que el flujo sanguíneo capilar coronario en el músculo del ventrículo izquierdo cae a un nivel bajo

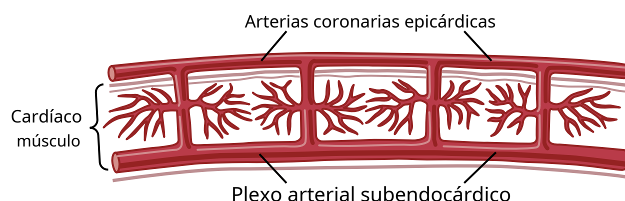


Figura 21-5. Diagrama de la vasculatura coronaria epicárdica, intramuscular y subendocárdica.

valor durante la sístole, que es opuesto al flujo en los lechos vasculares en otras partes del cuerpo. La razón de este fenómeno es la fuerte compresión de los vasos sanguíneos intramusculares por el músculo ventricular izquierdo durante la contracción sistólica.

Durante la diástole, el músculo cardíaco se relaja y ya no obstruye el flujo sanguíneo a través de los capilares del músculo ventricular izquierdo, por lo que la sangre fluye rápidamente durante toda la diástole.

El flujo sanguíneo a través de los capilares coronarios del ventrículo derecho también sufre cambios fásicos durante el ciclo cardíaco pero, debido a que la fuerza de contracción del músculo ventricular derecho es mucho menor que la del músculo ventricular izquierdo, los cambios fásicos inversos son solo parciales, en en contraste con los del músculo ventricular izquierdo.

Flujo sanguíneo coronario epicárdico versus subendocárdico: efecto de la presión intramiocárdica. Figura 21-5 Demuestra la disposición especial de los vasos coronarios a diferentes profundidades en el músculo cardíaco, mostrándose en la superficie exterior. *arterias coronarias epicárdicas* que suministran la mayor parte del músculo. Las arterias intramusculares más pequeñas derivadas de las arterias epicárdicas penetran en el músculo y suministran los nutrientes necesarios. Inmediatamente debajo del endocardio hay un plexo de*arterias subendocárdicas*. Durante la sístole, el flujo sanguíneo a través del plexo subendocárdico del ventrículo izquierdo, donde los vasos coronarios intramusculares se comprimen en gran medida por la contracción del músculo ventricular, tiende a reducirse. Sin embargo, los vasos extra del plexo subendocárdico normalmente compensan esta reducción. Más adelante en el capítulo, explicamos cómo esta peculiar diferencia entre el flujo sanguíneo en las arterias epicárdicas y subendocárdicas juega un papel importante en ciertos tipos de isquemia coronaria.

CONTROL DEL FLUJO SANGUÍNEO CORONARIO

El metabolismo muscular local es el principal controlador del flujo coronario

El flujo sanguíneo a través del sistema coronario está regulado principalmente por vasodilatación arteriolar local en respuesta a las necesidades nutricionales del músculo cardíaco. Es decir, siempre que aumenta el vigor de la contracción cardíaca, también aumenta la tasa de flujo sanguíneo coronario. Por el contrario, la disminución de la actividad cardíaca se acompaña de una disminución del flujo coronario. Esta regulación local del flujo sanguíneo coronario es similar a la que ocurre en muchos otros tejidos del cuerpo, especialmente en los músculos esqueléticos.

La demanda de oxígeno es un factor importante en la regulación del flujo sanguíneo coronario local. El flujo sanguíneo en las arterias coronarias generalmente se regula casi exactamente en proporción a la necesidad de oxígeno de la musculatura cardíaca. Normalmente, aproximadamente el 70% del oxígeno en la sangre arterial coronaria se elimina a medida que la sangre fluye a través del músculo cardíaco. Debido a que no queda mucho oxígeno, se puede suministrar poco oxígeno adicional a la musculatura del corazón a menos que aumente el flujo sanguíneo coronario. Afortunadamente, el flujo sanguíneo coronario aumenta casi en proporción directa a cualquier consumo metabólico adicional de oxígeno por parte del corazón.

No se ha determinado el medio exacto por el cual el aumento del consumo de oxígeno provoca la dilatación coronaria. Muchos investigadores han especulado que una disminución de la concentración de oxígeno en el corazón provoca la liberación de sustancias vasodilatadoras de las células musculares y que estas sustancias dilatan las arteriolas. Una sustancia con gran propensión a los vasodilatadores es la adenosina. En presencia de concentraciones muy bajas de oxígeno en las células musculares, una gran proporción del ATP celular se degrada a monofosfato de adenosina (AMP). Luego, pequeñas porciones de esta sustancia se degradan aún más y liberan adenosina a los fluidos tisulares del músculo cardíaco, con un aumento resultante en el flujo sanguíneo coronario local. Después de que la adenosina causa vasodilatación, gran parte de ella se reabsorbe en las células cardíacas para ser reutilizada para la producción de ATP.

La adenosina no es el único producto vasodilatador que se ha identificado; otros incluyen compuestos de fosfato de adenosina, iones de potasio, iones de hidrógeno, dióxido de carbono, prostaglandinas y óxido nítrico. Los mecanismos de vasodilatación coronaria durante el aumento de la actividad cardíaca no han sido completamente explicados por la adenosina. Los agentes farmacológicos que bloquean o bloquean parcialmente el efecto vasodilatador de la adenosina no previenen por completo la vasodilatación coronaria causada por el aumento de la actividad del músculo cardíaco. Los estudios en el músculo esquelético también han demostrado que la infusión continua de adenosina mantiene la dilatación vascular durante solo 1 a 3 horas, sin embargo, la actividad muscular aún dilata los vasos sanguíneos locales, incluso cuando la adenosina ya no puede dilatarlos. Por lo tanto, deben recordarse los otros mecanismos vasodilatadores enumerados anteriormente.

Control nervioso del flujo sanguíneo coronario

La estimulación de los nervios autónomos del corazón puede afectar el flujo sanguíneo coronario directa e indirectamente. Los efectos directos resultan de la acción de las sustancias transmisoras nerviosas acetilcolina de los nervios vagos y norepinefrina de los nervios simpáticos en los vasos coronarios. Los efectos indirectos son el resultado de cambios secundarios en el flujo sanguíneo coronario provocados por el aumento o la disminución de la actividad del corazón.

Los efectos indirectos, que en su mayoría son opuestos a los efectos directos, juegan un papel mucho más importante en el control normal del flujo sanguíneo coronario. Por tanto, la estimulación simpática, que libera noradrenalina de los nervios simpáticos y epinefrina, así como noradrenalina de la médula suprarrenal, aumenta tanto la frecuencia cardíaca como la adrenalina.

la contractilidad del corazón y aumenta la tasa de metabolismo del corazón. A su vez, el aumento del metabolismo del corazón pone en marcha mecanismos reguladores del flujo sanguíneo local para dilatar los vasos coronarios y el flujo sanguíneo aumenta aproximadamente en proporción a las necesidades metabólicas del músculo cardíaco. Por el contrario, la estimulación vagal, con su liberación de acetilcolina, ralentiza el corazón y tiene un efecto ligeramente depresivo sobre la contractilidad cardíaca. Estos efectos disminuyen el consumo de oxígeno cardíaco y, por lo tanto, contraen indirectamente las arterias coronarias.

Efectos directos de los estímulos nerviosos sobre la vasculatura coronaria. La distribución de las fibras nerviosas parasimpáticas (vagales) al sistema coronario ventricular no es muy grande. Sin embargo, la acetilcolina liberada por estimulación parasimpática tiene un efecto directo para dilatar las arterias coronarias.

Se produce una inervación simpática mucho más extensa de los vasos coronarios. EnCapítulo 61, vemos que las sustancias transmisoras simpáticas noradrenalina y epinefrina pueden tener efectos constrictores o dilatadores vasculares, dependiendo de la presencia o ausencia de receptores constrictores o dilatadores en las paredes de los vasos sanguíneos. Los receptores constrictores se llaman*receptores alfa*, y los receptores dilatadores se denominan *receptores beta*. Los receptores alfa y beta existen en los vasos coronarios. En general, los vasos coronarios epicárdicos tienen preponderancia de receptores alfa, mientras que las arterias intramusculares pueden tener preponderancia de receptores beta. Por lo tanto, la estimulación simpática puede, al menos teóricamente, causar una ligera constricción o dilatación coronaria general, pero por lo general una constricción. En algunas personas, los efectos alfa vasoconstrictores parecen ser desproporcionadamente graves y estas personas pueden tener isquemia miocárdica vasoespástica durante períodos de exceso de impulso simpático, a menudo con dolor anginoso resultante.

Los factores metabólicos, especialmente el consumo de oxígeno del miocardio, son los principales controladores del flujo sanguíneo del miocardio. Siempre que los efectos directos de la estimulación nerviosa reducen el flujo sanguíneo coronario, el control metabólico del flujo coronario generalmente anula los efectos nerviosos coronarios directos en cuestión de segundos.

CARACTERÍSTICAS ESPECIALES DEL METABOLISMO DEL MÚSCULO CARDÍACO

Los principios básicos del metabolismo celular, discutidos en Capítulos 68 mediante 73, se aplican al músculo cardíaco de la misma manera que a otros tejidos, pero existen algunas diferencias cuantitativas. Lo más importante es que, en condiciones de reposo, el músculo cardíaco normalmente consume más ácidos grasos que carbohidratos para suministrar su energía (≈ El 70% de la energía se deriva de los ácidos grasos). Sin embargo, como también ocurre con otros tejidos, en condiciones anaeróbicas o isquémicas, el metabolismo cardíaco debe recurrir a los mecanismos de glucólisis anaeróbicos para obtener energía. Sin embargo, la glucólisis consume grandes cantidades de glucosa en sangre y, al mismo tiempo, forma grandes Cantidades de ácido láctico en el tejido cardíaco. Esta es probablemente una de las causas de dolor cardíaco en las afecciones isquémicas cardíacas, como se analiza más adelante en este capítulo.

Como ocurre en otros tejidos, más del 95% de la energía metabólica liberada de los alimentos se utiliza para formar ATP en las mitocondrias. Este ATP, a su vez, actúa como transportador de energía para la contracción muscular cardíaca y otras funciones celulares. En la isquemia coronaria grave, el ATP se degrada primero a difosfato de adenosina y luego a AMP y adenosina. Debido a que la membrana de las células del músculo cardiaco es ligeramente permeable a la adenosina, gran parte de este agente puede difundirse desde las células musculares hacia la sangre circulante.

Se cree que la adenosina liberada es una de las sustancias que causa la dilatación de las arteriolas coronarias durante la hipoxia coronaria, como se discutió anteriormente. Sin embargo, la pérdida de adenosina también tiene una consecuencia celular grave. En tan solo 30 minutos de isquemia coronaria grave, como ocurre después de un infarto de miocardio, aproximadamente la mitad de la base de adenina se puede perder de las células del músculo cardíaco afectadas. Además, esta pérdida puede ser reemplazada por una nueva síntesis de adenina a una tasa de solo 2% / hora. Por lo tanto, una vez que ha persistido un episodio grave de isquemia coronaria durante 30 minutos o más, el alivio de la isquemia puede ser demasiado tarde para evitar lesiones y la muerte de las células cardíacas. Esta es casi con certeza una de las principales causas de muerte celular cardíaca durante la isquemia miocárdica.

ENFERMEDAD ISQUÉMICA DEL CORAZÓN

La causa más común de muerte en los países occidentales es la cardiopatía isquémica, que resulta de un flujo sanguíneo coronario insuficiente. Aproximadamente el 35% de las personas en los Estados Unidos de 65 años o más mueren por esta causa. Algunas muertes ocurren repentinamente como resultado de una oclusión coronaria aguda o fibrilación del corazón, mientras que otras muertes ocurren lentamente durante un período de semanas a años como resultado del debilitamiento progresivo del proceso de bombeo cardíaco. En este capítulo, discutimos la isquemia coronaria aguda causada por oclusión coronaria aguda e infarto de miocardio. En Capítulo 22, hablamos de la insuficiencia cardíaca congestiva, que con frecuencia es causada por un aumento lento de la isquemia coronaria y el debilitamiento del músculo cardíaco.

La aterosclerosis es una de las principales causas de cardiopatía isquémica. Una causa frecuente de disminución del flujo sanguíneo coronario es la aterosclerosis. El proceso aterosclerótico se analiza en relación con el metabolismo de los lípidos enCapítulo 69. En resumen, en las personas que tienen una predisposición genética a la aterosclerosis, que tienen sobrepeso u obesidad y tienen un estilo de vida sedentario, o que tienen presión arterial alta y daño a las células endoteliales de los vasos sanguíneos coronarios, gradualmente se depositan grandes cantidades de colesterol debajo del endotelio en muchos puntos de las arterias de todo el cuerpo. Gradualmente, estas áreas de depósito son invadidas por tejido fibroso y con frecuencia se calcifican. El resultado neto es el desarrollo de placas ateroscleróticas, que en realidad sobresalen hacia los lúmenes de los vasos.

y bloquear o bloquear parcialmente el flujo sanguíneo. Un sitio común para el desarrollo de placas ateroscleróticas son los primeros centímetros de las arterias coronarias principales.

Oclusión aguda de la arteria coronaria

La oclusión aguda de una arteria coronaria generalmente ocurre en una persona que ya tiene una enfermedad cardíaca coronaria aterosclerótica subyacente, pero casi nunca ocurre en una persona con una circulación coronaria normal. La oclusión aguda puede tener varias causas, dos de las cuales son las siguientes:

1. La placa aterosclerótica puede causar un coágulo de sangre local llamado *trombo* que ocluye la arteria. El trombo generalmente ocurre donde la placa arterioesclerótica se ha roto a través del endotelio, entrando así en contacto directo con la sangre que fluye. Debido a que la placa presenta una superficie irregular, las plaquetas sanguíneas se adhieren a ella, se deposita fibrina y los glóbulos rojos quedan atrapados para formar un coágulo de sangre que crece hasta que ocluye el vaso. Ocasionalmente, el coágulo se desprende de su unión a la placa aterosclerótica y fluye hacia una rama más periférica del árbol arterial coronario, donde bloquea la arteria en ese punto. Un trombo que fluye a lo largo de la arteria de esta manera y ocluye el vaso más distalmente se llama*embolia coronaria.*

2. Muchos médicos creen que también pueden producirse espasmos musculares locales de una arteria coronaria. El espasmo puede resultar de la irritación directa del músculo liso de la pared arterial por los bordes de una placa arterioesclerótica, o puede ser el resultado de reflejos nerviosos locales que provocan una contracción excesiva de la pared vascular coronaria. El espasmo puede conducir a*trombosis secundaria* del buque.

Valor salvavidas de la circulación colateral en el corazón. El grado de daño al músculo cardíaco causado por una constricción aterosclerótica de desarrollo lento de las arterias coronarias o por una oclusión coronaria repentina está determinado en gran medida por el grado de circulación colateral que ya se ha desarrollado o que puede abrirse minutos después de la oclusión. En un corazón normal, casi no existen grandes comunicaciones entre las arterias coronarias más grandes. Sin embargo, existen muchas anastomosis entre las arterias más pequeñas de 20 a 250 micrómetros de diámetro, como se muestra en**Figura 21-6.**.

Cuando ocurre una oclusión repentina en una de las arterias coronarias más grandes, las pequeñas anastomosis comienzan a dilatarse en segundos. Sin embargo, el flujo de sangre a través de estos diminutos colaterales suele ser menos de la mitad del necesario para mantener vivo la mayor parte del músculo cardíaco que ahora suministran. Los diámetros de los vasos colaterales no aumentan mucho más durante las próximas 8 a 24 horas. Luego, sin embargo, el flujo colateral comienza a aumentar, duplicándose al segundo o tercer día y, a menudo, alcanza un flujo coronario normal o casi normal en aproximadamente 1 mes. Debido a estos canales colaterales en desarrollo, muchos pacientes se recuperan casi por completo de varios grados.

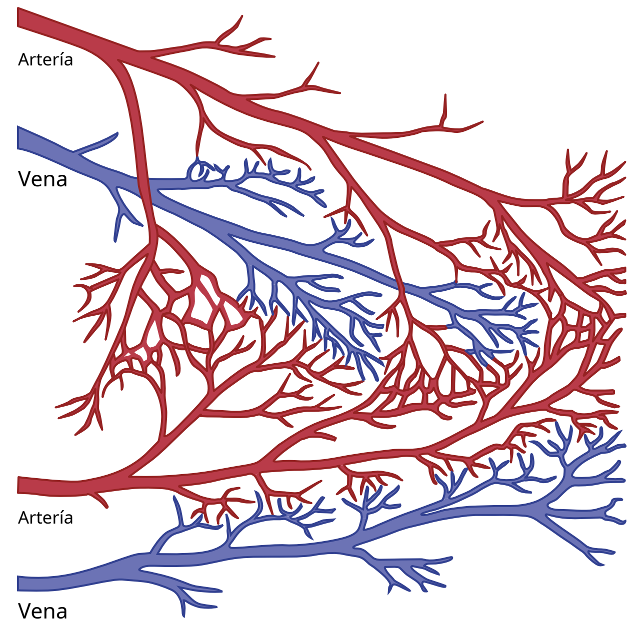


Figura 21-6. Anastomosis minuciosas en el sistema arterial coronario normal.

de oclusión coronaria cuando el área del músculo involucrado no es demasiado grande.

Cuando la aterosclerosis contrae las arterias coronarias lentamente durante un período de muchos años, en lugar de hacerlo repentinamente, se pueden desarrollar vasos colaterales al mismo tiempo, mientras que la aterosclerosis se vuelve cada vez más grave. Por lo tanto, es posible que la persona nunca experimente un episodio agudo de disfunción cardíaca. Sin embargo, con el tiempo, el proceso esclerótico se desarrolla más allá de los límites incluso del suministro de sangre colateral para proporcionar el flujo sanguíneo necesario y, a veces, los propios vasos sanguíneos colaterales desarrollan aterosclerosis. Cuando esto ocurre, el músculo cardíaco se ve severamente limitado en su producción de trabajo y el corazón no puede bombear ni siquiera la cantidad de flujo sanguíneo que normalmente se requiere. Esta es una de las causas más comunes de insuficiencia cardíaca en las personas mayores.

Infarto de miocardio

Inmediatamente después de una oclusión coronaria aguda, el flujo sanguíneo cesa en los vasos coronarios más allá de la oclusión, excepto por pequeñas cantidades de flujo colateral de los vasos circundantes. El área del músculo que tiene un flujo nulo o tan poco flujo que no puede sostener la función del músculo cardíaco se dice que es*infarto*. El proceso general se llama *infarto de miocardio*.

Poco después del inicio del infarto, pequeñas cantidades de sangre colateral comienzan a infiltrarse en el área infartada, lo que, combinado con la dilatación progresiva de los vasos sanguíneos locales, hace que el área se llene en exceso con sangre estancada. Simultáneamente, las fibras musculares utilizan los últimos trozos de oxígeno en la sangre, lo que hace que la hemoglobina se desoxigene por completo. Por lo tanto, el área infartada adquiere un tono marrón azulado y los vasos sanguíneos del área parecen estar congestionados, a pesar de la falta de flujo sanguíneo. En etapas posteriores, las paredes de los vasos se vuelven altamente permeables.

y pérdida de líquido, el tejido muscular local se vuelve edematoso y las células del músculo cardíaco comienzan a hincharse debido a la disminución del metabolismo celular. A las pocas horas de casi ningún suministro de sangre, las células del músculo cardíaco mueren.

El músculo cardíaco requiere aproximadamente 1,3 ml de oxígeno / 100 g de tejido muscular / min solo para permanecer vivo. En comparación, cada minuto se administran aproximadamente 8 ml de oxígeno / 100 g al ventrículo izquierdo en reposo normal. Por lo tanto, si hay entre el 15% y el 30% del flujo sanguíneo coronario normal en reposo, el músculo no morirá. Sin embargo, en la parte central de un infarto grande, donde casi no hay flujo sanguíneo colateral, el músculo muere.

Infarto subendocárdico. El músculo subendocárdico con frecuencia se infarta, incluso cuando no hay evidencia de infarto en las porciones de la superficie externa del corazón. Esto ocurre porque el músculo subendocárdico tiene un mayor consumo de oxígeno y una dificultad adicional para obtener un flujo sanguíneo adecuado porque los vasos sanguíneos en el subendocardio están intensamente comprimidos por la contracción sistólica del corazón, como se explicó anteriormente. Por lo tanto, cualquier afección que comprometa el flujo sanguíneo a cualquier área del corazón generalmente causa daño primero en las regiones subendocárdicas y luego el daño se extiende hacia el epicardio.

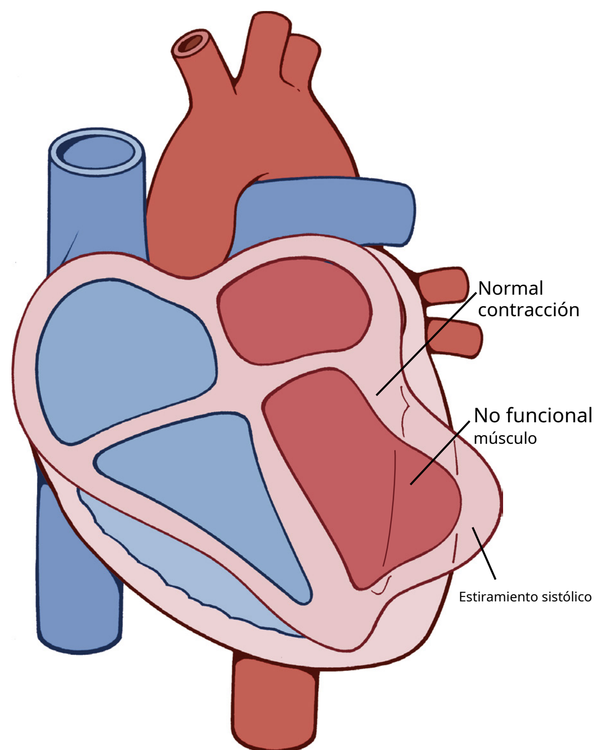


Figura 21-7. Estiramiento sistólico en un área del músculo cardíaco isquémico.

CAUSAS DE MUERTE TRAS OCLUSIÓN CORONARIA AGUDA

Las causas más comunes de muerte después de un infarto agudo de miocardio son las siguientes: (1) disminución del gasto cardíaco; (2) represión de sangre en los vasos sanguíneos pulmonares y luego muerte como resultado de edema pulmonar; (3) fibrilación del corazón; y, ocasionalmente (4) ruptura del corazón.

Disminución del gasto cardíaco: estiramiento sistólico y choque cardíaco. Cuando algunas de las fibras del músculo cardíaco no funcionan y otras son demasiado débiles para contraerse con gran fuerza, la capacidad de bombeo general del ventrículo afectado se deprime proporcionalmente. La fuerza de bombeo general del corazón infartado a menudo disminuye más de lo que cabría esperar debido a un fenómeno llamado *estiramiento sistólico*, se muestra en la **Figura 21-7.**. Es decir, cuando las porciones normales del músculo ventricular se contraen, la porción isquémica del músculo, ya sea muerta o simplemente no funcional, en lugar de contraerse es forzada hacia afuera por la presión que se desarrolla dentro del ventrículo. Por lo tanto, gran parte de la fuerza de bombeo del ventrículo se disipa mediante el abultamiento del área del músculo cardíaco no funcional.

Cuando el corazón se vuelve incapaz de contraerse con la fuerza suficiente para bombear suficiente sangre al árbol arterial periférico, se produce una insuficiencia cardíaca y la muerte de los tejidos periféricos como resultado de la isquemia periférica. Esta condición, llamada*choque coronario, choque cardiogénico, choque cardíaco,* o *insuficiencia cardíaca baja,* se analiza con más detalle en el próximo capítulo. El shock cardíaco casi siempre ocurre cuando más del 40% del ventrículo izquierdo está infartado y la muerte ocurre en más del 70% de los pacientes una vez que se desarrolla el shock cardíaco.

Represión de la sangre en el sistema venoso del cuerpo. Cuando el corazón no bombea sangre hacia adelante, debe contener la sangre en las aurículas y en los vasos sanguíneos de los pulmones o en la circulación sistémica. Esto conduce a un aumento de la presión capilar, especialmente en los pulmones.

La represión de la sangre en las venas a menudo causa poca dificultad durante las primeras horas después de un infarto de miocardio. En cambio, los síntomas se desarrollan unos días después porque la disminución aguda del gasto cardíaco conduce a una disminución del flujo sanguíneo a los riñones. Entonces, por razones discutidas en Capítulo 22, los riñones no excretan suficiente orina. Esto se suma progresivamente al volumen sanguíneo total y, por lo tanto, conduce a síntomas congestivos. En consecuencia, muchos pacientes que aparentemente se llevan bien durante los primeros días después del inicio de la insuficiencia cardíaca experimentarán repentinamente un edema pulmonar agudo y, a menudo, morirán pocas horas después de la aparición de los síntomas pulmonares iniciales.

Fibrilación de los ventrículos después de un infarto de miocardio. En muchas personas que mueren por oclusión coronaria, la muerte ocurre debido a una fibrilación ventricular repentina. La tendencia a que se desarrolle la fibrilación es especialmente grande después de un infarto grande, pero la fibrilación a veces también puede ocurrir después de pequeñas oclusiones. Algunos pacientes con insuficiencia coronaria crónica mueren repentinamente de fibrilación sin tener ningún infarto agudo.

Es más probable que la fibrilación ocurra durante dos períodos especialmente peligrosos después de un infarto coronario. El primer período es durante los primeros 10 minutos después de que ocurre el infarto. Luego, hay un breve período de relativa seguridad, seguido de un segundo período de irritabilidad cardíaca que comienza una hora más tarde y dura unas pocas horas más. La fibrilación también puede ocurrir muchos días después del infarto, pero es menos probable que ocurra en ese momento.

Al menos cuatro factores están involucrados en la tendencia del corazón a fibrilar, de la siguiente manera:

1. La pérdida aguda de suministro de sangre al músculo cardíaco provoca una rápida depleción de potasio de la musculatura isquémica. Esto también aumenta la concentración de potasio en los fluidos extracelulares que rodean las fibras del músculo cardíaco. Los experimentos en los que se ha inyectado potasio en el sistema coronario han demostrado que una concentración extracelular de potasio elevada aumenta la irritabilidad de la musculatura cardíaca y, por tanto, su probabilidad de fibrilación.
2. La isquemia del músculo provoca una *corriente de lesión*, descrito en Capítulo 12 en relación con los electrocardiogramas en pacientes con infarto agudo de miocardio. Es decir, la musculatura isquémica a menudo no puede repolarizar completamente sus membranas después de un latido del corazón y, por lo tanto, la superficie externa de este músculo permanece negativa con respecto al potencial normal de membrana del músculo cardíaco en otras partes del corazón. Por lo tanto, la corriente eléctrica fluye desde esta área isquémica del corazón hacia el área normal y puede provocar impulsos anormales que pueden causar fibrilación.
3. A menudo se desarrollan reflejos simpáticos potentes después de un infarto masivo, principalmente porque el corazón no bombea un volumen adecuado de sangre al árbol arterial, lo que conduce a una reducción de la presión arterial. La estimulación simpática también aumenta la irritabilidad del músculo cardíaco y, por lo tanto, predispone a la fibrilación.
4. La debilidad del músculo cardíaco causada por el infarto de miocardio a menudo hace que el ventrículo se dilate excesivamente. Esta dilatación excesiva aumenta la longitud de la vía para la conducción de impulsos en el corazón y con frecuencia provoca vías de conducción anormales en todo el área infartada del músculo cardíaco. Ambos efectos predisponen al desarrollo de *movimientos de circo* porque, como se discutió en Capítulo 13, la prolongación excesiva de las vías de conducción en los ventrículos permite que los impulsos vuelvan a entrar en el músculo que ya se está recuperando de la refractariedad, iniciando así un ciclo de movimiento circense de nueva excitación y dando como resultado la continuación del proceso.

Ruptura del área infartada. Durante el primer día después de un infarto agudo, hay poco peligro de ruptura de la porción isquémica del corazón, pero unos días después, las fibras musculares muertas comienzan a degenerar y el corazón

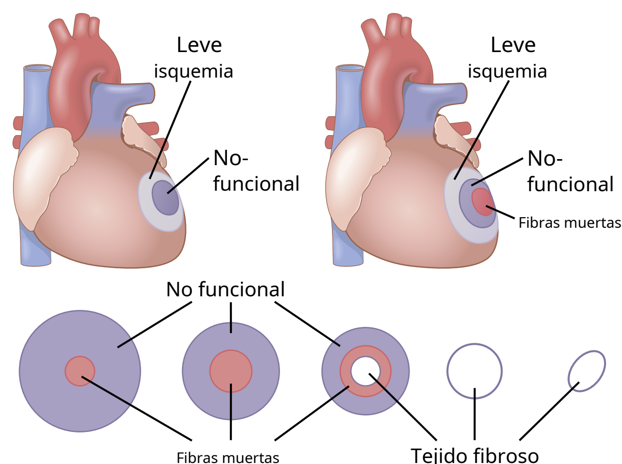


Figura 21-8. *Cima*, Pequeñas y grandes áreas de isquemia coronaria. *Fondo*, Etapas de recuperación del infarto de miocardio.

la pared se estira muy delgada. Cuando esto sucede, el músculo muerto sobresale hacia afuera en un grado severo con cada contracción del corazón, y este estiramiento sistólico se vuelve cada vez mayor hasta que finalmente el corazón se rompe. Uno de los métodos utilizados para evaluar el progreso del infarto de miocardio severo es registrar mediante imágenes cardíacas, con ecocardiografía, resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC), si el grado de estiramiento sistólico está empeorando.

Cuando un ventrículo se rompe, la pérdida de sangre hacia el espacio pericárdico provoca un rápido desarrollo de *taponamiento cardíaco*—Es decir, compresión del corazón desde el exterior por acumulación de sangre en la cavidad pericárdica. Debido a esta compresión del corazón, la sangre no puede fluir hacia la aurícula derecha y el paciente muere debido a una disminución repentina del gasto cardíaco.

ETAPAS DE RECUPERACIÓN DEL INFARTO DE MIOCARDIO AGUDO

La parte superior izquierda de **Figura 21-8.** muestra los efectos de la oclusión coronaria aguda en un paciente con un área pequeña de isquemia muscular; a la derecha se muestra un corazón con una gran área de isquemia. Cuando el área de isquemia es pequeña, puede ocurrir poca o ninguna muerte de las células musculares, pero parte del músculo a menudo deja de funcionar temporalmente debido a una nutrición inadecuada para apoyar la contracción muscular.

Cuando el área de isquemia es grande, algunas de las fibras musculares en el centro del área mueren rápidamente, dentro de 1 a 3 horas, donde hay un cese total del riego sanguíneo coronario. Inmediatamente alrededor del área muerta hay un área no funcional, con falla en la contracción y generalmente falla en la conducción de impulsos. Luego, extendiéndose circunferencialmente alrededor del área no funcional, es un área que todavía se contrae pero solo débilmente debido a una isquemia leve.

Reemplazo de músculo muerto por tejido cicatricial. En la parte inferior de **Figura 21-8.**, se muestran las distintas etapas de recuperación después de un gran infarto de miocardio. Poco después

Después de la oclusión, las fibras musculares del centro del área isquémica mueren. Luego, durante los días siguientes, esta zona de fibras muertas se agranda porque muchas de las fibras marginales finalmente sucumben a la isquemia prolongada. Al mismo tiempo, debido al agrandamiento de los canales arteriales colaterales que irrigan el borde externo del área infartada, gran parte del músculo no funcional se recupera. Después de unos días a 3 semanas, la mayor parte del músculo no funcional vuelve a ser funcional o muere. Mientras tanto, el tejido fibroso comienza a desarrollarse entre las fibras muertas porque la isquemia puede estimular el crecimiento de fibroblastos y promover el desarrollo de cantidades de tejido fibroso mayores de lo normal. Por lo tanto, el tejido muscular muerto es reemplazado gradualmente por tejido fibroso. Luego,

Finalmente, las áreas normales del corazón se hipertrofian gradualmente para compensar, al menos parcialmente, la musculatura cardíaca muerta perdida. De esta manera, el corazón se recupera parcial o casi completamente en unos pocos meses, dependiendo de la gravedad del infarto y de la muerte del tejido cardíaco.

Valor del reposo en el tratamiento del infarto de miocardio. El grado de muerte celular cardíaca está determinado por el grado de isquemia y la carga de trabajo del músculo cardíaco. Cuando la carga de trabajo aumenta considerablemente, como durante el ejercicio, en una tensión emocional severa o como resultado de la fatiga, el corazón necesita más oxígeno y otros nutrientes para mantener su vida. Además, los vasos sanguíneos anastomóticos que suministran sangre a las áreas isquémicas del corazón también deben irrigar las áreas del corazón que normalmente irrigan. Cuando el corazón se vuelve excesivamente activo, los vasos de la musculatura normal se dilatan mucho. Esta dilatación permite que la mayor parte de la sangre que fluye hacia los vasos coronarios fluya a través del tejido muscular normal, dejando así poca sangre que fluya a través de los pequeños canales anastomóticos hacia el área isquémica. Como resultado, la condición isquémica empeora, una condición llamada *síndrome de robo coronario*. En consecuencia, un factor importante en el tratamiento de un paciente con infarto de miocardio es la observancia del reposo corporal absoluto durante el proceso de recuperación.

FUNCIÓN DEL CORAZÓN DESPUÉS DE LA RECUPERACIÓN DE UN INFARTO DE MIOCARDIO

En ocasiones, un corazón que se ha recuperado de un gran infarto de miocardio vuelve casi a su capacidad funcional completa, pero con mayor frecuencia, su capacidad de bombeo disminuye permanentemente por debajo de la de un corazón sano. Esto no significa que la persona sea necesariamente un inválido cardíaco o que el gasto cardíaco en reposo esté deprimido por debajo de lo normal porque el corazón normal es capaz de bombear entre un 300% y un 400% más de sangre por minuto de lo que el cuerpo necesita durante el reposo; es decir, un persona normal tiene un *reserva cardiaca* de 300% a 400%. Incluso cuando la reserva cardíaca se reduce al 100%, la persona aún puede realizar la mayoría de las actividades diarias normales, pero no el ejercicio extenuante, que sobrecargaría el corazón.

DOLOR EN LA ENFERMEDAD CORONARIA DEL CORAZÓN

Normalmente, una persona no puede "sentir" el corazón, pero el músculo cardíaco isquémico a menudo causa una sensación de dolor que a veces es intensa. Se desconoce exactamente qué causa este dolor, pero se cree que la isquemia hace que el músculo libere sustancias ácidas como ácido láctico u otros productos que promueven el dolor, como histamina, cininas o enzimas proteolíticas celulares, que no se eliminan con la suficiente rapidez. por el flujo sanguíneo coronario que se mueve lentamente. Las altas concentraciones de estos productos anormales estimulan las terminaciones nerviosas del dolor en el músculo cardíaco, enviando impulsos de dolor a través de fibras nerviosas sensoriales aferentes hacia el sistema nervioso central.

Angina de pecho (dolor cardíaco). En la mayoría de las personas que sufren una constricción progresiva de las arterias coronarias, el dolor cardíaco, llamado *angina de pecho,* comienza a aparecer siempre que la carga sobre el corazón se vuelve demasiado grande en relación con el flujo sanguíneo coronario disponible. Este dolor generalmente se siente debajo de la parte superior del esternón sobre el corazón. Además, el dolor a menudo se refiere a áreas superficiales distantes del cuerpo, generalmente al brazo izquierdo y al hombro izquierdo, pero también con frecuencia al cuello e incluso al costado de la cara. La razón de esta distribución del dolor es que durante la vida embrionaria, el corazón se origina en el cuello, al igual que los brazos. Por lo tanto, tanto el corazón como estas áreas superficiales del cuerpo reciben fibras nerviosas del dolor de los mismos segmentos de la médula espinal.

La mayoría de las personas que tienen angina de pecho crónica sienten dolor cuando hacen ejercicio o cuando experimentan emociones que aumentan el metabolismo del corazón o contraen temporalmente los vasos coronarios debido a las señales del nervio vasoconstrictor simpático. El dolor anginoso también se ve agravado por las bajas temperaturas o por tener el estómago lleno, los cuales aumentan la carga de trabajo del corazón. El dolor suele durar solo unos minutos. Sin embargo, algunos pacientes tienen una isquemia tan grave y duradera que el dolor está presente todo el tiempo. El dolor se describe con frecuencia como caliente, opresivo y opresivo y es de tal calidad que generalmente hace que el paciente detenga toda actividad corporal innecesaria.

Tratamiento farmacológico. Varios fármacos vasodilatadores, cuando se administran durante un ataque de angina agudo, a menudo pueden proporcionar un alivio inmediato del dolor. Los vasodilatadores de acción corta de uso común son*nitroglicerina* y otra *drogas de nitrato*. Otros fármacos, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina, bloqueadores de los canales de calcio y*ranolazina*, puede ser beneficioso en el tratamiento de la angina de pecho crónica estable.

Otra clase de medicamentos utilizados para el tratamiento prolongado de la angina de pecho es el *bloqueadores beta*, tal como *propranolol*. Estos fármacos bloquean los receptores beta-adrenérgicos simpáticos, lo que previene la mejora simpática de la frecuencia cardíaca y el metabolismo cardíaco durante el ejercicio o los episodios emocionales. Por lo tanto, la terapia con un bloqueador beta disminuye la necesidad del corazón de oxígeno metabólico adicional durante condiciones estresantes. Por razones obvias, esta terapia también puede reducir el número de ataques de angina, así como su gravedad.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD DE LAS ARTERIAS CORONARIAS

Cirugía de derivación aórtico-coronaria. En muchos pacientes con isquemia coronaria, las áreas constreñidas de las arterias coronarias se localizan sólo en unos pocos puntos discretos bloqueados por enfermedad aterosclerótica, y los vasos coronarios en otras partes son normales o casi normales. En la década de 1960, un procedimiento quirúrgico llamado *bypass aórtico-coronario* o *cirugía de revascularización coronaria* (CABG), en el que se extrae una sección de una vena subcutánea de un brazo o pierna y luego se injerta desde la raíz de la aorta al lado de una arteria coronaria periférica más allá del punto de bloqueo aterosclerótico. Normalmente se realizan de uno a cinco injertos de este tipo, cada uno de los cuales irriga una arteria coronaria periférica más allá de un bloqueo.

El dolor anginoso se alivia en la mayoría de los pacientes después de la cirugía de derivación coronaria. Además, en pacientes cuyos corazones no se han dañado demasiado antes de la operación, el procedimiento de derivación coronaria puede proporcionar al paciente una esperanza de vida normal. Sin embargo, si el corazón ya ha sufrido daños graves, el procedimiento de derivación puede tener poco valor.

Angioplastia coronaria. Desde la década de 1980, se ha utilizado un procedimiento para abrir vasos coronarios parcialmente bloqueados antes de que se ocluyan por completo. Este procedimiento, llamado *angioplastia de arteria coronaria,* se realiza de la siguiente manera. Se pasa un pequeño catéter con punta de globo, de aproximadamente 1 milímetro de diámetro, bajo guía radiográfica en el sistema coronario y se empuja a través de la arteria parcialmente ocluida hasta que la porción del globo del catéter se extiende a ambos lados del punto parcialmente ocluido. Luego, el globo se infla con alta presión, lo que estira notablemente la arteria enferma. Después de que se realiza este procedimiento, el flujo sanguíneo a través del vaso a menudo aumenta de 3 a 4 veces, y más del 75% de los pacientes que se someten al procedimiento se alivian de los síntomas de isquemia coronaria durante al menos varios años, aunque muchos de los los pacientes aún requieren eventualmente una cirugía de bypass coronario.

Pequeños tubos de malla de acero inoxidable llamados *stents* a veces se colocan dentro de una arteria coronaria dilatada por angioplastia para mantener la arteria abierta, evitando así su reestenosis. Unas pocas semanas después de que se coloca el stent en la arteria coronaria, el endotelio generalmente crece sobre la superficie metálica del stent, lo que permite que la sangre fluya suavemente a través del stent. Sin embargo, el reenganche (reestenosis) de la arteria coronaria bloqueada ocurre en aproximadamente el 25% al 40% de los pacientes tratados con angioplastia, a menudo dentro de los 6 meses posteriores al procedimiento inicial. La reestenosis generalmente se debe a la formación excesiva de tejido cicatricial que se desarrolla debajo del nuevo endotelio sano que ha crecido sobre el stent. Los stents que liberan fármacos lentamente (stents liberadores de fármacos) pueden ayudar a prevenir el crecimiento excesivo de tejido cicatricial.

Los procedimientos más nuevos para abrir arterias coronarias ateroscleróticas están constantemente en desarrollo experimental. Uno de estos procedimientos utiliza un rayo láser desde la punta de un catéter de arteria coronaria dirigido a la lesión aterosclerótica. El láser disuelve literalmente la lesión sin dañar sustancialmente el resto de la pared arterial.

Bibliografía

Allaqaband H, Gutterman DD, Kadlec AO: Consecuencias fisiológicas de la disfunción arteriolar coronaria y su influencia en la enfermedad cardiovascular. Fisiología (Bethesda) 33: 338, 2018.

Alexander JH, Smith PK: injerto de derivación de arteria coronaria. N Engl J Med 374: 1954, 2016.

Anderson JL, Morrow DA: Infarto agudo de miocardio. N Engl J Med 376: 2053, 2017.

Casey DP, Joyner MJ: Vasodilatación compensatoria durante el ejercicio hipóxico: mecanismos responsables de hacer coincidir el suministro de oxígeno con la demanda. J Physiol 590: 6321, 2012.

Crea F, Liuzzo G: patogenia de los síndromes coronarios agudos. J Am Coll Cardiol 61: 1, 2013.

Deussen A, Ohanyan V, Jannasch A, et al: Mecanismos de regulación del flujo coronario metabólico. J Mol Cell Cardiol 52: 794, 2012. Doenst T, Haverich A, Serruys P, Bonow RO, Kappetein P, et al: PCI y CABG para el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria estable. J Am Coll Cardiol 73: 964, 2019.

Dora KA: Interacciones entre células del músculo liso y endotelio en la regulación del tono vascular en el músculo esquelético. Microcirculation 23: 626, 2016.

Drew RC: Respuestas barorreflejas y neurovasculares a la activación del mecanorreflejo del músculo esquelético en humanos: un ejercicio de fisiología integrativa. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 313: R654, 2017.

Duncker DJ, Bache RJ: Regulación del flujo sanguíneo coronario durante el ejercicio. Physiol Rev 88: 1009, 2008.

Foreman RD, Garrett KM, Blair RW: Mecanismos del dolor cardíaco. Compr Physiol 5: 929, 2015.

Goodwill AG, Dick GM, Kiel AM, Tune JD: Regulación del flujo sanguíneo coronario. Compr Physiol 7: 321, 2017.

Gori T, Polimeni A, Indolfi C, Räber L, Adriaenssens T, Münzel T: predictores de trombosis del stent y sus implicaciones para la práctica clínica. Nat Rev Cardiol 16: 243, 2019

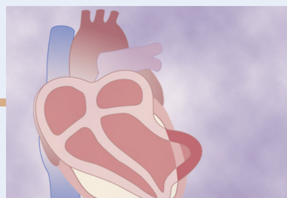
Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Patología circulatoria: gasto cardíaco y su regulación. Filadelfia: WB Saunders, 1973. Joyner MJ, Casey DP: Regulación del aumento del flujo sanguíneo (hiperemia) a los músculos durante el ejercicio: una jerarquía de necesidades fisiológicas en competencia. Physiol Rev 95: 549, 2015.

Meier P, Schirmer SH, Lansky AJ, et al: La circulación colateral del corazón. BMC Med 11: 143, 2013.

Mitchell JH: Respuesta cardiovascular anormal al ejercicio en la hipertensión: contribución de factores neurales. Soy J Physiol Regul Integr Comp Physiol 312: R851, 2017.

Sandoval Y, Jaffe AS: Infarto de miocardio tipo 2. J Am Coll Cardiol 73: 1846, 2019.

Taqueti VR, Di Carli MF: mecanismos patógenos de la enfermedad microvascular coronaria y opciones terapéuticas. J Am Coll Cardiol 72: 2625, 2018.



CAPÍTULO 2 2

Falla cardiaca

Una de las dolencias más importantes que trata el médico es la insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca). Esta dolencia puede ser el resultado de cualquier afección cardíaca que reduzca la capacidad del corazón para bombear suficiente sangre para satisfacer las necesidades del cuerpo. La causa suele ser la disminución de la contractilidad del miocardio como resultado de la disminución del flujo sanguíneo coronario. Sin embargo, la insuficiencia cardíaca también puede ser causada por válvulas cardíacas dañadas, presión externa alrededor del corazón, deficiencia de vitamina B, enfermedad primaria del músculo cardíaco o cualquier otra anomalía que haga que el corazón sea una bomba hipoeficaz.

En este capítulo, discutiremos principalmente la insuficiencia cardíaca causada por la cardiopatía isquémica resultante del bloqueo parcial de los vasos sanguíneos coronarios, que es la causa más común de insuficiencia cardíaca. EnCapitulo 23, hablamos sobre valvulopatías y cardiopatías congénitas.

DINÁMICA CIRCULATORIA EN FALLO CARDÍACO

EFECTOS AGUDOS DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA MODERADA

Si un corazón de repente se daña gravemente, como por un infarto de miocardio, la capacidad de bombeo del corazón se deprime inmediatamente. Como resultado, ocurren dos efectos principales: (1) reducción del gasto cardíaco; y (2) represión de la sangre en las venas, lo que resulta en un aumento de la presión venosa.

Los cambios progresivos en la eficacia del bombeo cardíaco en diferentes momentos después de un infarto agudo de miocardio se muestran gráficamente en **Figura 22-1**. La curva superior de esta figura muestra una curva de gasto cardíaco normal. El punto A de esta curva es el punto de operación normal, que muestra un gasto cardíaco normal en condiciones de reposo de 5 L / min y una presión auricular derecha de 0 mmHg.

Inmediatamente después de que el corazón se daña, la curva de gasto cardíaco se deprime mucho, cayendo a la curva más baja en la parte inferior del gráfico. En unos pocos segundos, se establece un nuevo estado circulatorio en el punto B, lo que ilustra que el gasto cardíaco ha caído a 2 l / min, aproximadamente dos quintos de lo normal, mientras que la presión de la aurícula derecha ha aumentado a + 4 mmHg porque la sangre venosa regresa a el corazón del cuerpo está bloqueado en la aurícula derecha. Este bajo gasto cardíaco todavía es suficiente para mantener la vida durante unas pocas horas, pero es probable que esté asociado con desmayos. Afortunadamente, esta etapa aguda generalmente dura solo unos segundos porque los reflejos nerviosos simpáticos ocurren casi de inmediato y compensan, en gran medida, el corazón dañado, de la siguiente manera.

Compensación de la insuficiencia cardíaca aguda por reflejos nerviosos simpáticos. Cuando el gasto cardíaco cae precariamente bajo, muchos de los reflejos circulatorios discutidos en Capítulo 18 se activan rápidamente. El más conocido de ellos es el*reflejo barorreceptor*, que se activa por la disminución de la presión arterial. los*reflejo quimiorreceptor*, los *respuesta isquémica del sistema nervioso central*, e incluso *reflejos que se originan en el corazón dañado* También es probable que contribuya a la activación del sistema nervioso simpático. Por lo tanto, los simpáticos se estimulan fuertemente en unos pocos segundos y las señales nerviosas parasimpáticas al corazón se inhiben al mismo tiempo.

La estimulación simpática fuerte tiene efectos importantes sobre el corazón y la vasculatura periférica. Si toda la musculatura ventricular está dañada de forma difusa pero sigue siendo funcional, la estimulación simpática fortalece esta musculatura dañada. Si parte del músculo no funciona, y parte de él sigue siendo normal, el músculo normal es estimulado fuertemente por estimulación simpática, de esta manera compensando parcialmente el músculo no funcional. Por lo tanto, *el corazón se vuelve una bomba más fuerte* como resultado de la estimulación simpática. Este efecto se ilustra en**Figura 22-1**, que muestra una elevación del doble de la curva de gasto cardíaco muy bajo después de la compensación simpática.

La estimulación simpática también aumenta el retorno venoso porque aumenta el tono de la mayoría de los vasos sanguíneos de la circulación, especialmente las venas. *elevar la presión de llenado sistémica media* a 12 a 14 mm Hg, casi un 100% por encima de lo normal. Como se discutió enCapítulo 20, este aumento de la presión de llenado aumenta en gran medida la tendencia a que la sangre fluya desde las venas hacia el corazón. Por lo tanto, el corazón dañado se prepara con más sangre de lo habitual y la presión de la aurícula derecha aumenta aún más, lo que ayuda al corazón a bombear cantidades aún mayores.

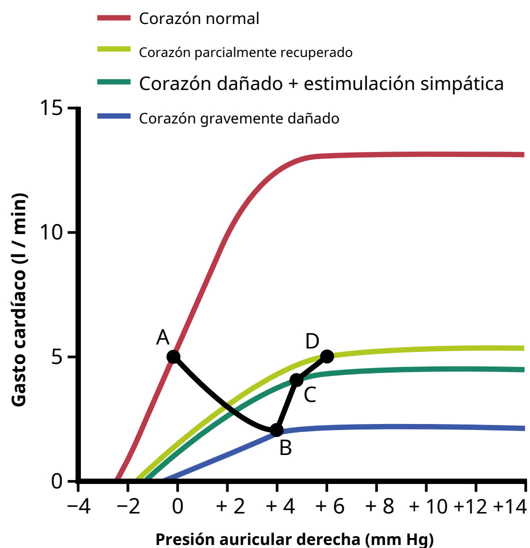


Figura 22-1 Cambios progresivos en la curva de gasto cardíaco después de un infarto agudo de miocardio. Tanto el gasto cardíaco como la presión de la aurícula derecha cambian progresivamente del punto A al punto D (ilustrado por la*línea negro*) durante un período de segundos, minutos, días y semanas.

de sangre. Así, en**Figura 22-1**, el nuevo estado circulatorio está representado por el punto C, que muestra un gasto cardíaco de 4,2 l / min y una presión auricular derecha de 5 mmHg.

Los reflejos simpáticos se desarrollan al máximo en unos 30 segundos. Por lo tanto, una persona que sufre un ataque cardíaco repentino y moderado podría experimentar nada más que dolor cardíaco y algunos segundos de desmayo. Poco después, con la ayuda de las compensaciones reflejas simpáticas, el gasto cardíaco puede volver a un nivel adecuado para sostener a la persona si permanece quieta, aunque el dolor puede persistir.

ETAPA CRÓNICA DE FALLA: RETENCIÓN DE LÍQUIDOS Y SALIDA CARDÍACA COMPENSADA

Después de los primeros minutos de un ataque cardíaco agudo, comienza un estado semicrónico prolongado, caracterizado principalmente por dos eventos: (1) retención de líquido por los riñones; y (2) diversos grados de recuperación del corazón durante un período de semanas a meses, como lo ilustra la curva verde claro en**Figura 22-1**. Este tema también se discutió enCapítulo 21.

La retención renal de líquido y el aumento del volumen sanguíneo ocurren durante horas o días

Un gasto cardíaco bajo tiene un efecto profundo sobre la función renal, a veces causando anuria cuando el gasto cardíaco cae del 50% al 60% de lo normal. En general, la producción de orina permanece por debajo de lo normal siempre que el gasto cardíaco y la presión arterial permanezcan significativamente por debajo de lo normal; la diuresis por lo general no vuelve completamente a la normalidad después de un ataque cardíaco agudo hasta que el gasto cardíaco y la presión arterial aumentan casi a niveles normales.

La retención moderada de líquidos en la insuficiencia cardíaca puede ser beneficiosa. Muchos cardiólogos han considerado que la retención de líquidos siempre tiene un efecto perjudicial en la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, un aumento moderado de los fluidos corporales y del volumen sanguíneo es un factor importante para ayudar a compensar la disminución de la capacidad de bombeo del corazón al aumentar el retorno venoso. El aumento del volumen de sangre aumenta el retorno venoso de dos formas. Primero, aumenta la presión de llenado sistémica media, que*aumenta el gradiente de presión para provocar el flujo venoso de sangre hacia el corazón*. En segundo lugar, distiende las venas, que*reduce la resistencia venosa* y permite una mayor facilidad de flujo de sangre al corazón.

Si el corazón no se daña demasiado, este aumento del retorno venoso puede compensar casi por completo la disminución de la capacidad de bombeo del corazón, lo suficiente como para que incluso cuando la capacidad de bombeo del corazón se reduzca a un 40% o 50% de lo normal, el aumento de la capacidad de bombeo venoso El retorno a menudo puede causar un gasto cardíaco casi normal siempre que la persona permanezca en un estado de reposo tranquilo.

Cuando la capacidad de bombeo del corazón se reduce aún más, el flujo de sangre a los riñones finalmente se vuelve demasiado bajo para que los riñones excreten suficiente sal y agua para igualar la ingesta de sal y agua. Por lo tanto, la retención de líquidos comienza y continúa indefinidamente a menos que se utilicen procedimientos terapéuticos importantes para prevenir este resultado. Además, debido a que el corazón ya está bombeando a su máxima capacidad, *este exceso de líquido ya no tiene un efecto beneficioso* en la circulación. En cambio, la retención de líquidos aumenta la carga de trabajo del corazón ya dañado y se desarrolla un edema severo en todo el cuerpo, que puede ser muy perjudicial y provocar la muerte.

Efectos perjudiciales del exceso de retención de líquidos en la insuficiencia cardíaca grave. En contraste con los efectos beneficiosos de la retención moderada de líquidos en la insuficiencia cardíaca, en la insuficiencia cardíaca grave, los excesos extremos de líquido pueden tener consecuencias fisiológicas graves. Estos incluyen los siguientes: (1) aumentar la carga de trabajo en el corazón dañado; (2) estiramiento excesivo del corazón, que debilita aún más el corazón; (3) filtración de líquido a los pulmones, provocando edema pulmonar y la consiguiente desoxigenación de la sangre; y (4) desarrollo de edema extenso en la mayor parte del cuerpo. Estos efectos perjudiciales del exceso de líquido se analizan en secciones posteriores de este capítulo.

Recuperación del corazón después de un infarto de miocardio

Después de que un corazón se daña repentinamente como resultado de un infarto de miocardio, los procesos de reparación naturales del cuerpo comienzan a ayudar a restaurar la función cardíaca normal. Por ejemplo, un nuevo suministro de sangre colateral comienza a penetrar en las porciones periféricas del área infartada del corazón, lo que a menudo hace que parte del músculo cardíaco en las áreas periféricas vuelva a ser funcional nuevamente. Además, la porción intacta de la musculatura del corazón se hipertrofia, compensando parte del daño cardíaco.

El grado de recuperación, que depende del tipo y la gravedad del daño cardíaco, varía desde ninguna recuperación hasta una recuperación casi completa. Después de un infarto agudo de miocardio, el corazón normalmente se recupera rápidamente durante los primeros días y semanas y alcanza la mayor parte de su estado final de recuperación dentro de 5 a 7 semanas, aunque grados leves de recuperación adicional pueden continuar durante meses.

Curva de gasto cardíaco después de la recuperación parcial. Figura 22-1 muestra la función del corazón parcialmente recuperado aproximadamente una semana después de un infarto agudo de miocardio. Para entonces, se ha retenido una cantidad considerable de líquido en el cuerpo y la tendencia al retorno venoso también ha aumentado notablemente; por lo tanto, la presión de la aurícula derecha ha aumentado aún más. Como resultado, el estado de la circulación ahora cambia del punto C al punto D, que muestra un gasto cardíaco normal de 5 L / min pero la presión de la aurícula derecha aumentó a 6 mmHg.

Debido a que el gasto cardíaco ha vuelto a la normalidad, el gasto renal de líquido también vuelve a la normalidad y no se produce más retención de líquidos, excepto que *la retención de líquido que ya ha ocurrido continúa manteniendo moderados excesos de líquido*. Por lo tanto, a excepción de la alta presión auricular derecha representada por el punto D en esta figura, la persona ahora tiene una dinámica cardiovascular esencialmente normal.*mientras él o ella permanezca en reposo*.

Si el corazón se recupera en un grado significativo, y si se ha retenido un volumen de líquido adecuado, el gasto cardíaco aumenta hacia la normalidad y la estimulación simpática disminuye gradualmente hacia la normalidad. A medida que el corazón se recupera, el pulso rápido, la piel fría y la palidez que resultan de la estimulación simpática en la etapa aguda de la insuficiencia cardíaca desaparecen gradualmente.

RESUMEN DE LOS CAMBIOS DESPUÉS DE UNA INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA: INSUFICIENCIA CARDÍACA COMPENSADA

Para resumir los eventos discutidos en las últimas secciones que describen la dinámica de los cambios circulatorios después de un ataque cardíaco agudo moderado, podemos dividir las etapas en las siguientes: (1) el efecto instantáneo del daño cardíaco; (2) compensación por el sistema nervioso simpático, que ocurre principalmente dentro de los primeros 30 a 60 segundos; y (3) compensaciones crónicas resultantes de la recuperación cardíaca parcial y la retención renal de líquido. Todos estos cambios se muestran gráficamente por la línea negra enFigura 22-1. La progresión de esta línea muestra el estado normal de la circulación (punto A), el estado unos segundos después del infarto pero antes de que se produzcan los reflejos simpáticos (punto B), el aumento del gasto cardíaco hacia la normalidad causado por la estimulación simpática (punto B). C), y el retorno final del gasto cardíaco casi a la normalidad después de varios días a varias semanas de recuperación cardíaca parcial y retención de líquidos (punto D). Este estado final se llama*insuficiencia cardíaca compensada*.

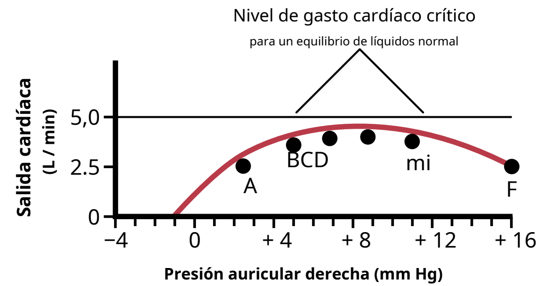


Figura 22-2 Gasto cardíaco muy deprimido que indica una enfermedad cardíaca descompensada. La retención progresiva de líquidos aumenta la presión de la aurícula derecha durante un período de días y el gasto cardíaco progresa del punto A al punto F hasta que ocurre la muerte.

Insuficiencia cardíaca compensada. Tenga en cuenta especialmente en Figura 22-1 que la capacidad máxima de bombeo del corazón parcialmente recuperado, como se muestra en el nivel de meseta de la curva verde claro, todavía está deprimida a menos de la mitad de lo normal. Esto demuestra que un aumento de la presión de la aurícula derecha puede mantener el gasto cardíaco a un nivel normal, a pesar de la continua debilidad del corazón. Por lo tanto, muchas personas, especialmente los adultos mayores, tienen un gasto cardíaco en reposo normal pero presiones de la aurícula derecha leve a moderadamente elevadas debido a varios grados de insuficiencia cardíaca compensada. Es posible que no sepan que tienen daño cardíaco porque el daño a menudo se ha producido poco a poco y la compensación se ha producido al mismo tiempo que las etapas progresivas del daño.

Cuando una persona se encuentra en un estado de insuficiencia cardíaca compensada, cualquier intento de realizar ejercicio intenso suele provocar el retorno inmediato de los síntomas de insuficiencia cardíaca aguda porque el corazón no puede aumentar su capacidad de bombeo a los niveles requeridos para el ejercicio. Por tanto, se dice que el*reserva cardiaca* se reduce en insuficiencia cardíaca compensada. Este concepto de reserva cardíaca se analiza más adelante en este capítulo.

DINÁMICA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA GRAVE: INSUFICIENCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA

Si el corazón se daña gravemente, ninguna compensación por los reflejos nerviosos simpáticos o la retención de líquidos puede hacer que el corazón excesivamente debilitado bombee un gasto cardíaco normal. Como consecuencia, el gasto cardíaco no puede aumentar lo suficiente como para que los riñones excreten cantidades normales de líquido. Por lo tanto, se continúa reteniendo líquido, la persona desarrolla cada vez más edema y este estado de eventos eventualmente conduce a la muerte. Esta condición se llama *insuficiencia cardíaca descompensada*. Por lo tanto, una de las principales causas de insuficiencia cardíaca descompensada es que el corazón no bombee suficiente sangre para que los riñones excreten las cantidades necesarias de líquido todos los días.

Análisis gráfico de la insuficiencia cardíaca descompensada. Figura 22-2 muestra un gasto cardíaco muy deprimido en

en diferentes momentos (puntos A a F) después de que el corazón se haya debilitado gravemente. El punto A en esta curva representa el estado aproximado de la circulación antes de que se produzca cualquier compensación, y el punto B representa el estado unos minutos más tarde, después de que la estimulación simpática haya compensado tanto como pueda, pero antes de que haya comenzado la retención de líquidos. En este momento, el gasto cardíaco ha aumentado a 4 l / min y la presión de la aurícula derecha ha aumentado a 5 mm Hg. La persona parece estar en una condición razonablemente buena, pero este estado no permanecerá estable porque el gasto cardíaco no ha aumentado lo suficiente como para causar una excreción renal adecuada de líquido; por lo tanto, la retención de líquidos continúa y eventualmente puede ser la causa de la muerte. Estos eventos se pueden explicar cuantitativamente de la siguiente manera.

Tenga en cuenta la línea recta en **Figura 22-2**, en un corazón nivel de salida de 5 L / min. Este nivel es aproximadamente el nivel de gasto cardíaco crítico que se requiere en una persona adulta promedio para que los riñones restablezcan el equilibrio hídrico normal, es decir, para que la producción de sal y agua sea tan alta como la ingesta de estas sustancias. A un gasto cardíaco por debajo de este nivel, los mecanismos de retención de líquido discutidos en la sección anterior permanecen en juego y el volumen de líquido corporal aumenta progresivamente. Debido a este aumento progresivo en el volumen de líquido, la presión de llenado sistémica media de la circulación continúa aumentando, lo que fuerza cantidades cada vez mayores de sangre de las venas periféricas de la persona a la aurícula derecha, aumentando así la presión de la aurícula derecha. Después de 1 día aproximadamente, el estado de la circulación cambia en**Figura 22-2** del punto B al punto C, con la presión de la aurícula derecha aumentando a 7 mm Hg y el gasto cardíaco aumentando a 4,2 L / min. Nótese nuevamente que el gasto cardíaco todavía no es lo suficientemente alto como para causar un gasto renal normal de líquido; por lo tanto, se sigue reteniendo líquido. Después de un día más o menos, la presión de la aurícula derecha aumenta a 9 mm Hg y el estado circulatorio se convierte en el que se muestra en el punto D. Aún así, el gasto cardíaco no es suficiente para establecer un equilibrio hídrico normal.

Después de unos pocos días de retención de líquidos, la presión de la aurícula derecha ha aumentado aún más, pero, a estas alturas, la función cardíaca está comenzando a disminuir hacia un nivel más bajo. Esta disminución es causada por el estiramiento excesivo del corazón, el edema del músculo cardíaco y otros factores que disminuyen el rendimiento de bombeo del corazón. Ahora está claro que una mayor retención de líquido será más perjudicial que beneficiosa para la circulación. Sin embargo, el gasto cardíaco aún no es lo suficientemente alto como para lograr una función renal normal, por lo que la retención de líquidos no solo continúa sino que se acelera debido a la caída del gasto cardíaco (y la caída de la presión arterial que también ocurre). En consecuencia, en unos pocos días, el estado de la circulación ha alcanzado el punto F en la curva, con el gasto cardíaco ahora inferior a 2,5 l / min y la presión de la aurícula derecha 16 mmHg. Este estado se ha acercado o ha alcanzado la incompatibilidad con la vida, y el paciente morirá a menos que esta cadena de eventos pueda revertirse. Este estado de insuficiencia cardíaca en el que la insuficiencia continúa empeorando se denomina *insuficiencia cardíaca descompensada*.

Por lo tanto, se puede ver en este análisis que el hecho de que el gasto cardíaco (y la presión arterial) no se eleve al nivel crítico requerido para la función renal normal da como resultado lo siguiente: (1) retención progresiva de más y más líquido; (2) elevación progresiva de la presión de llenado sistémica media; y (3) elevación progresiva de la presión de la aurícula derecha hasta que, finalmente, el corazón está tan estirado o tan edematoso que no puede bombear ni siquiera cantidades moderadas de sangre y, por lo tanto, falla por completo. Clínicamente, se detecta esta grave condición de descompensación principalmente por el edema progresivo, especialmente edema de los pulmones, que conduce a burbujeo*estertores* (un crujido) en los pulmones y para *disnea* (falta de aire). La falta de una terapia adecuada en esta etapa conduce rápidamente a la muerte.

Tratamiento de Descompensación. El proceso de descompensación a menudo se puede detener de la siguiente manera: (1) *fortaleciendo el corazon* en cualquiera de varias formas, especialmente por *administrar un medicamento cardiotónico*, tal como *digital*, de modo que el corazón se vuelva lo suficientemente fuerte como para bombear las cantidades adecuadas de sangre necesarias para que los riñones vuelvan a funcionar normalmente; o (2)*administrar medicamentos diuréticos para aumentar la excreción renal* mientras que al mismo tiempo reduce la ingesta de agua y sal, lo que da como resultado un equilibrio entre la ingesta y el gasto de líquidos, a pesar del bajo gasto cardíaco.

Ambos métodos detienen el proceso de descompensación restableciendo el equilibrio de líquidos normal de modo que al menos tanto líquido salga del cuerpo como ingrese.

Mecanismo de acción de los fármacos cardiotónicos. Los fármacos cardiotónicos, como la digital, cuando se administran a una persona con un corazón sano, tienen poco efecto sobre el aumento de la fuerza contráctil del músculo cardíaco. Sin embargo, cuando se administran a alguien con insuficiencia cardíaca crónica, los mismos medicamentos a veces pueden aumentar la fuerza del miocardio defectuoso hasta en un 50% a 100%. Por tanto, son uno de los pilares de la terapia en personas con insuficiencia cardíaca crónica.

Se cree que los digitálicos y otros glucósidos cardiotónicos fortalecen las contracciones del corazón al aumentar la cantidad de iones de calcio en las fibras musculares. Es probable que este efecto se deba a la inhibición de la adenosina trifosfatasa de sodio y potasio en las membranas de las células cardíacas. La inhibición de la bomba de sodio-potasio aumenta la concentración de sodio intracelular y ralentiza la bomba de intercambio de sodio-calcio, que extruye el calcio de la célula a cambio de sodio. Debido a que la bomba de intercambio de sodio-calcio se basa en un alto gradiente de sodio a través de la membrana celular, la acumulación de sodio dentro de la célula reduce su actividad.

En el músculo cardíaco defectuoso, el retículo sarcoplásmico no acumula cantidades normales de calcio y, por lo tanto, no puede liberar suficientes iones de calcio en el compartimento de líquido libre de las fibras musculares para provocar la contracción completa del músculo. El efecto de la digital para deprimir la bomba de intercambio de sodio-calcio y elevar el calcio

La concentración de iones en el músculo cardíaco proporciona el calcio adicional necesario para aumentar la fuerza contráctil del músculo. Por lo tanto, suele ser beneficioso deprimir el mecanismo de bombeo de calcio en una cantidad moderada utilizando digital, lo que permite que el nivel de calcio intracelular de la fibra muscular aumente ligeramente.

INSUFICIENCIA CARDÍACA IZQUIERDA UNILATERAL

Hasta ahora hemos considerado la insuficiencia cardíaca en su conjunto. Sin embargo, en un gran número de pacientes, especialmente aquellos con insuficiencia cardíaca aguda temprana, la falla del lado izquierdo predomina sobre la del lado derecho y, en casos raros, el lado derecho falla sin una falla significativa del lado izquierdo.

Cuando falla el lado izquierdo del corazón sin insuficiencia concomitante del lado derecho, la sangre continúa bombeándose a los pulmones con el vigor habitual del corazón derecho, mientras que el corazón izquierdo no la bombea adecuadamente de los pulmones a la circulación sistémica. Como resultado, el *presión de llenado pulmonar media* aumenta debido al desplazamiento de grandes volúmenes de sangre de la circulación sistémica a la circulación pulmonar.

A medida que aumenta el volumen de sangre en los pulmones, la presión capilar pulmonar aumenta y, si esta presión se eleva por encima de un valor aproximadamente igual a la presión osmótica coloide del plasma (aproximadamente 28 mm Hg), el líquido comienza a filtrarse desde los capilares hacia el espacios intersticiales pulmonares y alvéolos, lo que provoca edema pulmonar.

Por lo tanto, los problemas más importantes de insuficiencia cardíaca izquierda incluyen *congestión vascular pulmonar* y *edema pulmonar*. En la insuficiencia cardíaca izquierda aguda, grave, el edema pulmonar ocurre en ocasiones con tanta rapidez que puede causar la muerte por asfixia en 20 a 30 minutos, como se describe más adelante en este capítulo.

FALLA CARDÍACA DE BAJA POTENCIA: DESCARGA CARDIOGÉNICA

En muchos casos, después de ataques cardíacos agudos y, a menudo, después de períodos prolongados de deterioro cardíaco lento y progresivo, el corazón se vuelve incapaz de bombear incluso la mínima cantidad de flujo sanguíneo necesario para mantener vivo el cuerpo. En consecuencia, los tejidos corporales comienzan a sufrir e incluso a deteriorarse, lo que a menudo conduce a la muerte en unas pocas horas o unos días. El cuadro, entonces, es uno de shock circulatorio, como se explica enCapítulo 24. Incluso el sistema cardiovascular sufre de falta de nutrición y se deteriora, junto con el resto del cuerpo, acelerando así la muerte. Este síndrome de choque circulatorio causado por un bombeo cardíaco inadecuado se denomina*shock cardiogénico* o simplemente *shock cardiaco*. Una vez que se desarrolla el shock cardiogénico, la tasa de supervivencia suele ser inferior al 30%, incluso con la atención médica adecuada.

Ciclo vicioso de deterioro cardíaco en el shock cardiogénico. La discusión del shock circulatorio en Capítulo 24 enfatiza la tendencia del corazón a progresar significativamente más dañado cuando su suministro de sangre coronaria se reduce durante el curso del shock. Es decir, la presión arterial baja que se produce durante el shock reduce aún más el suministro de sangre coronaria. Esta reducción debilita aún más el corazón, lo que hace que la presión arterial caiga aún más, lo que empeora progresivamente el shock; el proceso eventualmente se convierte en un círculo vicioso de deterioro cardíaco. En el choque cardiogénico causado por infarto de miocardio, este problema se ve agravado en gran medida por el bloqueo de los vasos coronarios ya existente. Por ejemplo, en un corazón sano, la presión arterial generalmente debe reducirse por debajo de aproximadamente 45 mm Hg antes de que se produzca el deterioro cardíaco. Sin embargo, en un corazón que ya tiene un vaso coronario principal bloqueado, el deterioro comienza cuando la presión arterial coronaria cae por debajo de 80 hasta 90 mm Hg. En otras palabras, incluso una pequeña disminución de la presión arterial puede ahora desencadenar un círculo vicioso de deterioro cardíaco. Por esta razón, en el tratamiento del infarto de miocardio, es extremadamente importante prevenir incluso períodos breves de hipotensión.

Fisiología del tratamiento del shock cardiogénico. A menudo, un paciente muere de choque cardiogénico antes de que los diversos procesos compensatorios puedan devolver el gasto cardíaco (y la presión arterial) a un nivel de soporte vital. Por lo tanto, el tratamiento de esta afección es uno de los desafíos más importantes en el manejo de los ataques cardíacos agudos.

La digital se administra a menudo inmediatamente para fortalecer el corazón si el músculo ventricular muestra signos de deterioro. Además, se utiliza la infusión de sangre total, plasma o un fármaco que eleve la presión arterial para mantener la presión arterial. Si la presión arterial puede elevarse a un nivel lo suficientemente alto, el flujo sanguíneo coronario a menudo aumentará lo suficiente como para evitar el círculo vicioso de deterioro. Este proceso deja suficiente tiempo para que los mecanismos compensatorios apropiados en el sistema circulatorio corrijan el choque.

También se ha logrado cierto éxito en salvar la vida de pacientes en shock cardiogénico mediante el uso de uno de los siguientes procedimientos: (1) extirpación quirúrgica del coágulo en la arteria coronaria, a menudo en combinación con un injerto de derivación coronaria; o (2) cateterizar la arteria coronaria bloqueada e infundir *estreptoquinasa* o *activador del plasminógeno de tipo tisular* enzimas que provocan la disolución del coágulo. En ocasiones, los resultados son asombrosos cuando uno de estos procedimientos se instituye dentro de la primera hora del shock cardiogénico, pero son de poco o ningún beneficio después de 3 horas.

EDEMA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca aguda no causa edema periférico inmediato. Agudo *izquierda* La insuficiencia cardíaca puede causar una rápida congestión de los pulmones, con el desarrollo de *edema pulmonar* e incluso la muerte en cuestión de minutos u horas. Sin embargo, la insuficiencia cardíaca izquierda o derecha tarda en causar *Edema periférico*. Esta situación se puede explicar mejor consultando**Figura 22-3.**. Cuando un previamente sano

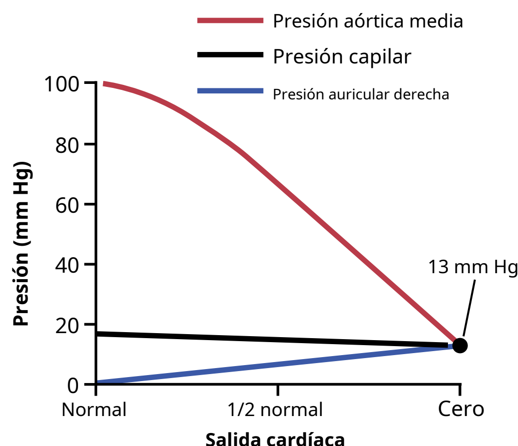


Figura 22-3. Cambios progresivos en la presión aórtica media, la presión capilar del tejido periférico y la presión de la aurícula derecha a medida que el gasto cardíaco desciende de normal a cero.

el corazón falla de forma aguda como una bomba, la presión aórtica cae y la presión de la aurícula derecha aumenta. A medida que el gasto cardíaco se acerca a cero, estas dos presiones se acercan entre sí a un valor de equilibrio de aproximadamente 13 mm Hg. La presión capilar también cae de su valor normal de 17 mm Hg a la nueva presión de equilibrio de 13 mm Hg. Por lo tanto,*La insuficiencia cardíaca aguda grave a menudo causa una caída en lugar de un aumento de la presión capilar periférica.*. Por lo tanto, los experimentos con animales, así como la experiencia en humanos, han demostrado que la insuficiencia cardíaca aguda casi nunca causa el desarrollo inmediato de edema periférico.

LA RETENCIÓN DE LÍQUIDOS A LARGO PLAZO POR LOS RIÑONES CAUSA EDEMA PERIFÉRICO EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA PERSISTENTE

Después del primer día de insuficiencia cardíaca general o insuficiencia cardíaca del ventrículo derecho, comienza a producirse edema periférico, principalmente *debido a la retención de líquidos por los riñones*. La retención de líquido aumenta la presión de llenado sistémica media, lo que da como resultado una mayor tendencia a que la sangre regrese al corazón. Esto eleva aún más la presión de la aurícula derecha y devuelve la presión arterial a la normalidad. Por lo tanto,*la presión capilar ahora también aumenta notablemente*, lo que provoca la pérdida de líquido en los tejidos y el desarrollo de un edema severo.

La producción renal reducida de orina durante la insuficiencia cardíaca tiene varias causas conocidas.

1. **Disminución de la tasa de filtración glomerular.** Una disminución del gasto cardíaco tiende a reducir la presión glomerular en los riñones debido a lo siguiente: (a) *presión arterial reducida*; y B)*Constricción simpática intensa de las arteriolas aferentes del riñón.* Como consecuencia, excepto en los grados más leves de insuficiencia cardíaca, se reduce la tasa de filtración glomerular. Del análisis de la función renal en los capítulos 27 al 30 se desprende claramente que *una disminución en la filtración glomerular a menudo disminuye notablemente* *producción de orina.* Una caída en el gasto cardíaco a aproximadamente la mitad de lo normal puede resultar en una anuria casi completa.
2. **Activación del sistema renina-angiotensina y aumento de la reabsorción de agua y sal por los túbulos renales.** La reducción del flujo sanguíneo a los riñones provoca un marcado aumento de *secreción de renina* por los riñones, lo que a su vez aumenta la *formación de angiotensina II*, como se describe en Capítulo 19. La angiotensina II, a su vez, tiene un efecto directo sobre las arteriolas de los riñones para disminuir aún más el flujo sanguíneo a través de los riñones, lo que reduce la presión en los capilares peritubulares que rodean los túbulos renales, lo que promueve una reabsorción mucho mayor de agua y sal de los túbulos. La angiotensina II también actúa directamente sobre las células epiteliales tubulares renales para estimular la reabsorción de sal y agua. Por lo tanto, la pérdida de agua y sal en la orina disminuye considerablemente y se acumulan grandes cantidades de sal y agua en la sangre y los fluidos intersticiales de todo el cuerpo.
3. **Aumento de la secreción de aldosterona.** En la etapa crónica de la insuficiencia cardíaca, la corteza suprarrenal secreta grandes cantidades de aldosterona. Esta secreción se debe principalmente al efecto de la angiotensina II para estimular la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. Sin embargo, parte del aumento de la secreción de aldosterona suele deberse a un aumento de la concentración plasmática de potasio. El exceso de potasio es uno de los estímulos más poderosos conocidos para la secreción de aldosterona, y la concentración de potasio aumenta en respuesta a la función renal reducida en personas con insuficiencia cardíaca. El nivel elevado de aldosterona aumenta aún más la reabsorción de sodio de los túbulos renales, lo que a su vez conduce a un aumento secundario de la reabsorción de agua, como se analiza en Capitulo 28.
4. **Aumento de la secreción de hormona antidiurética.** En insuficiencia cardíaca avanzada, aumento de la secreción de *hormona antidiurética* (ADH) puede contribuir a una reabsorción excesiva de agua por los túbulos renales. Como se discutió en los capítulos 28 y 29, la ADH es secretada por el sistema hipotalámico-hipofisario posterior en respuesta al aumento de la osmolaridad del líquido extracelular, así como a los estímulos no osmóticos de presión baja (p. Ej., Aurícula izquierda) y presión alta (p. Ej., Carótida barorreceptores del seno). En la insuficiencia cardíaca grave, los efectos no osmóticos de la reducción del gasto cardíaco y la presión arterial pueden predominar para estimular la secreción de ADH, que a su vez provoca una retención excesiva de agua y *hiponatremia* (baja concentración de sodio plasmático). Niveles inapropiadamente altos de ADH e hiponatremia son predictores de un empeoramiento de los resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca.
5. **Activación del sistema nervioso simpático.** Como se discutió anteriormente, la insuficiencia cardíaca provoca una marcada activación del sistema nervioso simpático, que a su vez tiene varios efectos que conducen a la sal.

y retención de agua por los riñones: (a) constricción de las arteriolas aferentes renales, que reduce la tasa de filtración glomerular; (b) estimulación de la reabsorción tubular renal de sal y agua mediante la activación de receptores alfa-adrenérgicos en células epiteliales tubulares; (c) estimulación de la liberación de renina y formación de angiotensina II, que aumenta la reabsorción tubular renal; y (d) estimulación de la liberación de ADH de la hipófisis posterior, que luego aumenta la reabsorción de agua por los túbulos renales. Estos efectos de la estimulación simpática se analizan en los capítulos 27 y 28.

Papel de los péptidos natriuréticos en el retraso del inicio de la descompensación cardíaca. *Péptidos natriuréticos* son hormonas liberadas por el corazón cuando se estira. El péptido natriurético auricular (ANP) es liberado por las paredes auriculares y el péptido natriurético cerebral (BNP) es liberado por las paredes ventriculares. Debido a que la insuficiencia cardíaca casi siempre aumenta las presiones auriculares y ventriculares que estiran las paredes de estas cámaras, los niveles circulantes de ANP y BNP en la sangre pueden aumentar varias veces en la insuficiencia cardíaca grave. Estos péptidos natriuréticos, a su vez, tienen un efecto directo sobre los riñones al aumentar enormemente su excreción de sal y agua. Por lo tanto, los péptidos natriuréticos desempeñan un papel natural para ayudar a prevenir los síntomas congestivos extremos durante la insuficiencia cardíaca. Debido a que la vida media del BNP es significativamente más larga que la del ANP y se puede medir fácilmente en el torrente sanguíneo, A menudo se utiliza para diagnosticar insuficiencia cardíaca o para controlar el estado del volumen en pacientes con insuficiencia cardíaca establecida. Los efectos renales del ANP se discuten enCapítulos 28 y 30.

Edema pulmonar agudo en la insuficiencia cardíaca en etapa tardía: otro ciclo vicioso letal

Una causa frecuente de muerte es *edema pulmonar agudo* en pacientes que ya han tenido insuficiencia cardíaca durante mucho tiempo. Cuando se produce un edema pulmonar agudo en una persona sin un nuevo daño cardíaco, generalmente se desencadena por una sobrecarga temporal del corazón, como la que puede resultar de una serie de ejercicio intenso, una experiencia emocional o incluso un resfriado severo. Se cree que el edema pulmonar agudo es el resultado del siguiente círculo vicioso:

1. Un aumento temporal de la carga en el ventrículo izquierdo ya débil inicia el círculo vicioso. Debido a la limitada capacidad de bombeo del corazón izquierdo, la sangre comienza a acumularse en los pulmones.
2. El aumento de sangre en los pulmones eleva la presión capilar pulmonar y una pequeña cantidad de líquido comienza a traspasar hacia los tejidos pulmonares y los alvéolos.
3. El aumento de líquido en los pulmones disminuye el grado de oxigenación de la sangre.
4. La disminución de oxígeno en la sangre debilita aún más el corazón y también causa vasodilatación periférica.
5. La vasodilatación periférica aumenta aún más el retorno venoso de sangre desde la circulación periférica.
6. El aumento del retorno venoso aumenta aún más el bloqueo de la sangre en los pulmones, lo que conduce, por ejemplo, a más trasudación de líquido, más desaturación de oxígeno arterial y más retorno venoso. Por tanto, se ha establecido un círculo vicioso.

Una vez que este círculo vicioso ha pasado de cierto punto crítico, continuará hasta que el paciente muera, a menos que se inicien medidas terapéuticas exitosas en cuestión de minutos. Los tipos de medidas que pueden revertir el proceso y salvar la vida del paciente incluyen los siguientes:

1. Colocación de torniquetes en ambos brazos y piernas para secuestrar gran parte de la sangre en las venas y, por lo tanto, disminuir la carga de trabajo en el lado izquierdo del corazón.
2. Administrar un diurético de acción rápida, como la furosemida, para provocar una rápida pérdida de líquido del cuerpo.
3. Dar al paciente oxígeno puro para que respire para revertir la desaturación de oxígeno en sangre, el deterioro del corazón y la vasodilatación periférica.
4. Administrar un fármaco cardiotónico de acción rápida, como la digital, para fortalecer el corazón.

Este círculo vicioso de edema pulmonar agudo puede avanzar con tanta rapidez que la muerte puede ocurrir en 20 a 60 minutos. Por lo tanto, cualquier procedimiento que tenga éxito debe iniciarse de inmediato.

RESERVA CARDIACA

El porcentaje máximo que el gasto cardíaco puede aumentar por encima de lo normal se llama *reserva cardiaca*. Por tanto, en el adulto joven sano, la reserva cardiaca es del 300% al 400%. En personas con entrenamiento atlético, es del 500% al 600% o más. Sin embargo, en personas con insuficiencia cardíaca grave, no existe reserva cardíaca. Como ejemplo de reserva normal, el gasto cardíaco de un adulto joven sano durante el ejercicio vigoroso puede aumentar hasta cinco veces lo normal, lo que representa un aumento por encima de lo normal del 400%, es decir,*una reserva cardíaca del 400%*.

Cualquier factor que evite que el corazón bombee sangre satisfactoriamente disminuirá la reserva cardíaca. Una disminución de la reserva cardíaca puede ser el resultado de trastornos como cardiopatía isquémica, enfermedad miocárdica primaria, deficiencia de vitaminas que afecta al músculo cardíaco, daño físico al miocardio, enfermedad cardíaca valvular y otros factores, algunos de los cuales se muestran en**Figura 22-4.**.

Diagnóstico de reserva cardíaca baja: prueba de esfuerzo. Mientras las personas con reserva cardíaca baja permanezcan en estado de reposo, generalmente no experimentarán síntomas importantes de enfermedad cardíaca. Sin embargo, generalmente se puede hacer un diagnóstico de reserva cardíaca baja requiriendo que la persona haga ejercicio en una cinta rodante o caminando hacia arriba y hacia abajo.

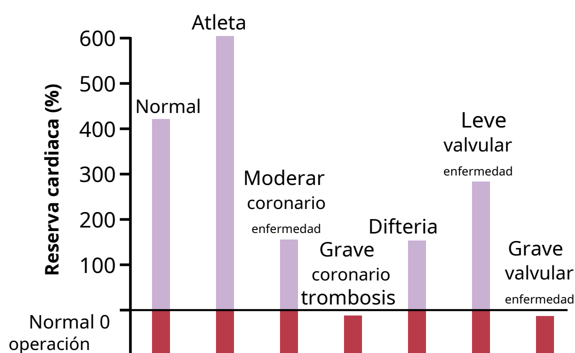


Figura 22-4. Reserva cardíaca en diferentes condiciones, mostrando una reserva inferior a cero para dos de las condiciones.

pasos hacia abajo, cualquiera de los cuales requiere un gasto cardíaco mucho mayor. El aumento de carga en el corazón agota rápidamente la pequeña cantidad de reserva disponible, y el gasto cardíaco pronto deja de aumentar lo suficiente para mantener el nuevo nivel de actividad del cuerpo. Los efectos agudos son los siguientes:

1. Falta de aire inmediata y, a veces, extrema (*disnea*) resultante de la insuficiencia del corazón para bombear suficiente sangre a los tejidos, lo que causa isquemia tisular y crea una sensación de falta de aire
2. Fatiga muscular extrema resultante de la isquemia muscular, lo que limita la capacidad de la persona para continuar con el ejercicio.
3. Aumento excesivo de la frecuencia cardíaca debido a que los reflejos nerviosos del corazón reaccionan de forma exagerada en un intento de superar el gasto cardíaco inadecuado.

Las pruebas de esfuerzo forman parte del arsenal del cardiólogo. Estas pruebas reemplazan las mediciones del gasto cardíaco que no se pueden realizar fácilmente en la mayoría de los entornos clínicos.

ANÁLISIS GRÁFICO CUANTITATIVO DE FALLA CARDÍACA

Aunque es posible comprender la mayoría de los principios generales de la insuficiencia cardíaca utilizando principalmente lógica cualitativa, como hemos hecho hasta ahora en este capítulo, se puede comprender con mayor profundidad la importancia de los diferentes factores en la insuficiencia cardíaca utilizando enfoques más cuantitativos. Uno de estos enfoques es el método gráfico para el análisis de la regulación del gasto cardíaco introducido enCapítulo 20. En el resto de este capítulo, utilizaremos esta técnica gráfica para analizar varios aspectos de la insuficiencia cardíaca.

Análisis gráfico de insuficiencia cardíaca aguda y compensación crónica

Figura 22-5. muestra *salida cardíaca* y *curvas de retorno venoso* para diferentes estados del corazón y la circulación periférica. Las dos curvas que pasan por el punto A son (1) el *curva de gasto cardíaco normal* y (2) el *curva de retorno venoso normal.* Como se indica en Capítulo 20, solo hay un punto en cada una de estas dos curvas en el que el sistema circulatorio puede operar: el punto A, donde los dos

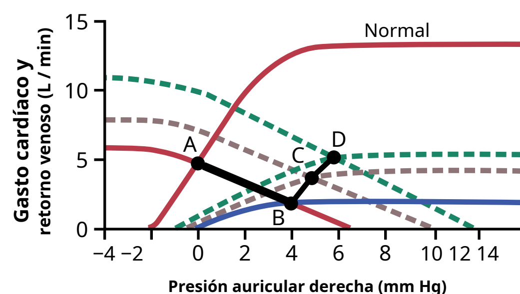


Figura 22-5. Cambios progresivos en el gasto cardíaco, el retorno venoso y la presión de la aurícula derecha durante las diferentes etapas de la insuficiencia cardíaca.

las curvas se cruzan. Por tanto, el estado normal de la circulación es un gasto cardíaco y un retorno venoso de 5 L / min y una presión auricular derecha de 0 mmHg.

El ataque cardíaco agudo reduce la curva de gasto cardíaco. Durante los primeros segundos después de un ataque cardíaco moderadamente severo, la curva de gasto cardíaco cae al *curva azul más baja*. Durante estos pocos segundos, la curva de retorno venoso aún no ha cambiado porque el sistema circulatorio periférico sigue funcionando con normalidad. Por lo tanto, el nuevo estado de la circulación se representa en el punto B, donde la nueva curva de gasto cardíaco cruza la curva de retorno venoso normal. Por tanto, la presión de la aurícula derecha se eleva inmediatamente a 4 mmHg, mientras que el gasto cardíaco desciende a 2 l / min.

Los reflejos simpáticos aumentan el gasto cardíaco y las curvas de retorno venosas. En los siguientes 30 segundos, se activan los reflejos simpáticos. Aumentan las curvas de gasto cardíaco y retorno venoso (*curvas de trazos marrones*). La estimulación simpática puede aumentar el nivel de meseta de la curva de gasto cardíaco entre un 30% y un 100%. También puede aumentar la presión de llenado sistémica media (representada por el punto donde la curva de retorno venoso cruza el eje de retorno venoso cero) en varios milímetros de mercurio, en esta figura, desde un valor normal de 7 mm Hg hasta 10 mm Hg. Este aumento en la presión de llenado sistémica media desplaza toda la curva de retorno venoso hacia la derecha y hacia arriba. Las nuevas curvas de gasto cardíaco y retorno venoso ahora se equilibran en el punto C, es decir, a una presión en la aurícula derecha de +5 mmHg y un gasto cardíaco de 4 l / min.

La compensación durante los próximos días aumenta aún más el gasto cardíaco y las curvas de retorno venoso. Durante la semana siguiente, las curvas de gasto cardíaco y retorno venoso aumentan aún más (*curvas de trazos verdes*) debido a lo siguiente: (1) cierta recuperación del corazón; y (2) retención renal de sal y agua, que eleva aún más la presión de llenado sistémica media, esta vez hasta +12 mm Hg. Las dos nuevas curvas ahora se equilibran en el punto D. Por lo tanto, el gasto cardíaco ahora ha vuelto a la normalidad. Sin embargo, la presión de la aurícula derecha ha aumentado aún más, hasta +6 mmHg. Debido a que el gasto cardíaco ahora es normal, el gasto renal también es normal, por lo que se ha logrado un nuevo estado de equilibrio de líquidos. El sistema circulatorio seguirá funcionando

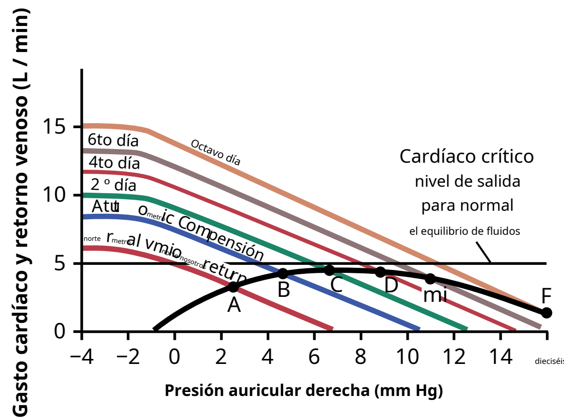


Figura 22-6. Análisis gráfico de la cardiopatía descompensada que muestra un desplazamiento progresivo de la curva de retorno venoso hacia la derecha y un aumento de la presión auricular derecha como resultado de la retención continua de líquidos.

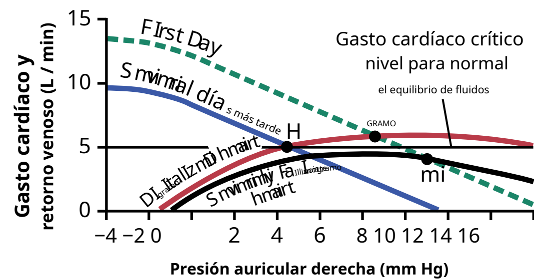


Figura 22-7. Tratamiento de la cardiopatía descompensada que muestra el efecto de la digital en la elevación de la curva de gasto cardíaco, lo que a su vez provoca un aumento de la producción de orina, un desplazamiento progresivo de la curva de retorno venoso hacia la izquierda y una disminución de la presión auricular derecha.

en el punto D y permanecen estables, con un gasto cardíaco normal y una presión auricular derecha elevada, hasta que algún factor extrínseco adicional cambie la curva de gasto cardíaco o la curva de retorno venoso.

Al utilizar esta técnica para el análisis, se puede ver especialmente la importancia de la retención moderada de líquidos y cómo eventualmente conduce a un nuevo estado estable de la circulación en la insuficiencia cardíaca leve a moderada. También se puede observar la interrelación entre la presión de llenado sistémica media y el bombeo cardíaco en varios grados de insuficiencia cardíaca.

Tenga en cuenta que los eventos descritos en **Figura 22-5.** son los mismos que los presentados en **Figura 22-1**, aunque de forma más cuantitativa.

Análisis gráfico de la insuficiencia cardíaca descompensada

La curva de gasto cardíaco negro en **Figura 22-6.** es la misma que la curva que se muestra en **Figura 22-2**—Una curva muy deprimida que ya ha alcanzado un grado de recuperación tanto como este corazón puede alcanzar. En esta figura, hemos agregado curvas de retorno venoso que ocurren durante los días sucesivos después de la caída aguda de la curva de gasto cardíaco a este nivel bajo. En el punto A, la curva en el tiempo cero se equipara con la curva de retorno venoso normal para dar un gasto cardíaco de aproximadamente 3 l / min. Sin embargo, la estimulación del sistema nervioso simpático, causada por este bajo gasto cardíaco, aumenta la presión de llenado sistémica media en 30 segundos de 7 a 10,5 mm Hg. Este efecto desplaza la curva de retorno venoso hacia arriba y hacia la derecha para producir la curva denominada "compensación autónoma". Por tanto, la nueva curva de retorno venoso se equipara con la curva de gasto cardíaco en el punto B.

El gasto cardíaco de 4 L / min sigue siendo demasiado bajo para que los riñones funcionen con normalidad. Por lo tanto, se sigue reteniendo líquido y la presión de llenado sistémica media aumenta de 10,5 a casi 13 mmHg. Ahora la curva de retorno venoso está etiquetada como "segundo día" y se equilibra con el gasto cardíaco. curva en el punto C. El gasto cardíaco se eleva a 4,2 l / min y la presión de la aurícula derecha se eleva a 7 mmHg.

Durante los días siguientes, el gasto cardíaco nunca aumenta lo suficiente como para restablecer la función renal normal. Se sigue reteniendo líquido, la presión de llenado sistémica media sigue aumentando, la curva de retorno venoso sigue desplazándose hacia la derecha y el punto de equilibrio entre la curva de retorno venoso y la curva de gasto cardíaco también se desplaza progresivamente al punto D, al punto E y finalmente, punto F. El proceso de equilibrio se encuentra ahora en la pendiente descendente de la curva de gasto cardíaco y, por lo tanto, una mayor retención de líquidos provoca un edema cardíaco aún más severo y un efecto perjudicial sobre el gasto cardíaco. La condición se acelera cuesta abajo hasta que ocurre la muerte.

Por lo tanto, *descompensación* resulta del hecho de que la curva de gasto cardíaco nunca se eleva al nivel crítico de 5 l / min necesario para restablecer la excreción renal normal de líquido necesaria para lograr un equilibrio entre la entrada y la salida de líquido.

Tratamiento de la cardiopatía descompensada con digital. Suponga que la etapa de descompensación ya ha alcanzado el punto E en **Figura 22-6.**, y luego proceda al mismo punto E en **Figura 22-7.**. En este momento, se administra digital para fortalecer el corazón. Esta intervención eleva la curva de gasto cardíaco al nivel que se muestra en**Figura 22-7.**, pero no hay un cambio inmediato en la curva de retorno venoso. Por lo tanto, la nueva curva de gasto cardíaco se equipara con la curva de retorno venoso en el punto G. El gasto cardíaco ahora es 5,7 l / min, un valor superior al nivel crítico de 5 litros necesario para que los riñones excreten cantidades normales de orina. El aumento del gasto cardíaco, junto con el conocido efecto diurético de la digital, permite que los riñones eliminen parte del exceso de líquido.

La pérdida progresiva de líquido durante un período de varios días reduce la presión de llenado sistémica media hasta 11,5 mm Hg, y la nueva curva de retorno venoso se convierte en la curva denominada "Varios días después". Esta curva equivale a la curva de gasto cardíaco del corazón digitalizado en el punto H, con un gasto de 5 L / min y una presión auricular derecha de 4,6 mm Hg. Este gasto cardíaco es precisamente el necesario para el equilibrio hídrico normal. Por lo tanto, no se perderá líquido adicional ni se obtendrá ninguno.

En consecuencia, el sistema circulatorio se ha estabilizado ahora o, en otras palabras, se ha compensado la descompensación de la insuficiencia cardíaca. Para decirlo de otra manera, la condición final de estado estable de la circulación se define por el punto de cruce de tres curvas: la curva de gasto cardíaco, la curva de retorno venoso y el nivel crítico para el equilibrio de líquidos normal. Los mecanismos compensatorios estabilizan automáticamente la circulación cuando las tres curvas se cruzan en el mismo punto.

INSUFICIENCIA CARDÍACA CON DISFUNCIÓN DIASTÓLICA Y NORMAL FRACCIÓN DE EYECCIÓN

Hasta ahora, nuestro análisis se ha centrado principalmente en la insuficiencia cardíaca debido a la disminución de la contractilidad del miocardio después de un infarto de miocardio o la alteración del flujo sanguíneo coronario. Sin embargo, como se discutió anteriormente en este capítulo, la insuficiencia cardíaca puede ocurrir por cualquier condición que disminuya la capacidad del corazón para bombear suficiente sangre para satisfacer las necesidades del cuerpo. La insuficiencia cardíaca asociada con alteración de la contractilidad cardíaca a menudo se denomina *insuficiencia cardíaca sistólica* o *insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida* (HFrEF). Como se discutió en Capítulo 9, la fracción de eyección (FE), que a menudo se evalúa mediante ecocardiografía, es la fracción del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo que se expulsa con cada contracción. Una FE de 0,6 significa que el 60% del volumen del ventrículo telediastólico se bombea con cada latido del corazón. Se considera que los valores normales de FE oscilan entre el 50% y el 70%. Cuando el músculo cardíaco está debilitado, como consecuencia de un infarto de miocardio o de una alteración del flujo sanguíneo coronario, la FE suele reducirse, considerándose valores inferiores al 40% indicativos de ICFr.

La insuficiencia cardíaca también puede asociarse con una FE normal si el músculo cardíaco se vuelve más grueso y rígido (*hipertrofia concéntrica*), por lo que el llenado de los ventrículos se ve afectado y los ventrículos retienen un volumen de sangre menor de lo habitual. En estas condiciones, es posible que la cantidad total de sangre bombeada por el corazón no sea suficiente para satisfacer las necesidades del cuerpo, aunque esté bombeando con una FE normal o incluso aumentada. Esta condición a menudo se conoce como *insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HFpEF)*.

Durante los últimos 30 a 40 años, una proporción creciente de pacientes con insuficiencia cardíaca ha presentado HFpEF. Actualmente, más del 50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen una FE normal. La HFpEF ocurre más comúnmente en mujeres y adultos mayores y especialmente en aquellos que tienen obesidad, diabetes mellitus e hipertensión, una constelación de trastornos a menudo llamados *síndrome cardiometabólico*. En estos individuos, la disfunción diastólica se caracteriza por deterioro en la velocidad de llenado ventricular, relajación más lenta de los cardiomiocitos, aumento del grosor de la pared ventricular, proliferación de la matriz extracelular y fibrosis, que contribuyen a un ventrículo izquierdo más rígido.

Aunque los médicos a menudo clasifican a los pacientes en las categorías de HFpEF o HFrEF utilizando el umbral de FE del 50%, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada presentan

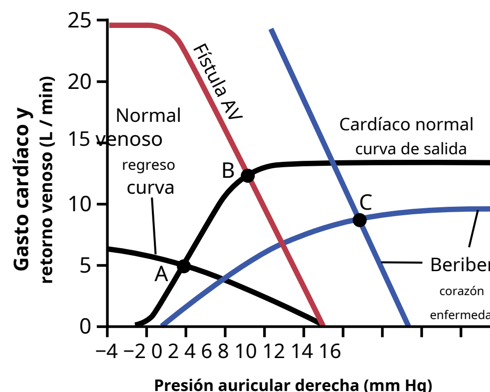


Figura 22-8. Análisis gráfico de dos tipos de afecciones que pueden causar insuficiencia cardíaca de alto gasto: fístula arteriovenosa (AV) y enfermedad cardíaca por beriberi.

anomalías del llenado ventricular, así como deterioro de la contractilidad y deterioro de la función sistólica. La mayoría de los cambios neurohumorales en la insuficiencia cardíaca que se han discutido, incluida la activación del sistema simpático y reninaangiotensina, así como la retención excesiva de líquidos por los riñones, ocurren independientemente de si hay FE normal o reducida. La insuficiencia cardíaca es un síndrome heterogéneo, más que una enfermedad específica, y ocurre cuando el corazón no puede bombear suficiente sangre para satisfacer las necesidades del cuerpo.

Por lo tanto, las mediciones de FE, aunque útiles, no siempre proporcionan una evaluación precisa de la función cardíaca. Un corazón pequeño y grueso con un llenado diastólico deficiente puede ser incapaz de bombear el volumen sistólico y el gasto cardíaco adecuados para satisfacer las necesidades del cuerpo, pero podría tener una FE normal o elevada. Este ejemplo ilustra las limitaciones de la FE del ventrículo izquierdo como marcador de la función del ventrículo izquierdo y como medio de categorizar a los pacientes con insuficiencia cardíaca de diferentes causas.

FALLA CARDÍACA DE ALTA POTENCIA

Figura 22-8. proporciona un análisis de dos tipos de insuficiencia cardíaca de alto rendimiento. Uno es causado por un *fístula arteriovenosa* que sobrecarga el corazón debido a un retorno venoso excesivo, aunque la capacidad de bombeo del corazón no esté deprimida. El otro tipo es causado por *beriberi*, en el que el retorno venoso aumenta considerablemente debido a la disminución de la resistencia vascular sistémica pero, al mismo tiempo, la capacidad de bombeo del corazón está deprimida.

La fístula arteriovenosa aumenta el retorno venoso.

Las curvas negras normales de **Figura 22-8.** representan el gasto cardíaco normal y las curvas de retorno venoso normal. Estas curvas se equiparan entre sí en el punto A, que representa un gasto cardíaco normal de 5 l / min y una presión auricular derecha normal de 0 mmHg.

Supongamos ahora que la resistencia vascular sistémica (la *resistencia vascular periférica total*) disminuye considerablemente debido a la apertura de una gran arteriovenosa

fístula (una abertura directa entre una arteria grande y una vena grande). La curva de retorno venoso gira hacia arriba para producir la curva denominada "fístula AV". Esta curva de retorno venoso se equipara con la curva de gasto cardíaco normal en el punto B, con un gasto cardíaco de 12,5 l / min y una presión en la aurícula derecha de 3 mm Hg. Por tanto, el gasto cardíaco se ha elevado mucho, la presión de la aurícula derecha está ligeramente elevada y hay signos leves de congestión periférica. Si la persona intenta hacer ejercicio, tendrá poca reserva cardíaca porque el corazón ya está casi al máximo de su capacidad para bombear la sangre adicional a través de la fístula arteriovenosa. Esta condición se asemeja a una condición de falla y se llama*falla de alto rendimiento*, pero en realidad el corazón está sobrecargado por un exceso de retorno venoso.

El beriberi debilita el corazón, provoca la retención de líquidos en los riñones y aumenta el retorno venoso. Figura 22-8. muestra los cambios aproximados en el gasto cardíaco y las curvas de retorno venoso causadas por *beriberi*. La disminución del nivel de la curva de gasto cardíaco se debe al debilitamiento del corazón debido a la avitaminosis (principalmente falta de tiamina) que causa el síndrome de beriberi. El debilitamiento del corazón ha disminuido el flujo sanguíneo a los riñones. Por lo tanto, los riñones han retenido una gran cantidad de líquido, lo que a su vez ha aumentado la presión de llenado sistémica (representada por el punto donde la curva de retorno venoso se cruza ahora con el nivel de gasto cardíaco cero) desde el valor normal de 7 mmHg hasta 11 mm. Hg. Esto ha desplazado la curva de retorno venoso hacia la derecha. Finalmente, la curva de retorno venoso ha rotado hacia arriba desde la curva normal porque la avitaminosis ha dilatado los vasos sanguíneos periféricos, como se explica en Capítulo 17.

Las dos curvas azules (curva de gasto cardíaco y curva de retorno venoso) se cruzan entre sí en el punto C, que describe la condición circulatoria en el beriberi, con una presión en la aurícula derecha en este caso de 9 mmHg y un gasto cardíaco alrededor del 65% por encima de lo normal. Este alto gasto cardíaco ocurre a pesar del corazón débil, como lo demuestra el nivel de meseta deprimido de la curva de gasto cardíaco.

Bibliografía

Bahit MC, Kochar A, Granger CB: Insuficiencia cardíaca postinfarto de miocardio. Insuficiencia cardíaca JACC 6: 179, 2018.

Braunwald E: Cardiomiopatías: una descripción general. Circ Res 121: 711, 2017.

Burke MA, Cook SA, Seidman JG, Seidman CE: Conocimientos clínicos y mecanicistas sobre la genética de la miocardiopatía. J Am Coll Cardiol 68: 2871, 2016.

Divakaran S, Loscalzo J: El papel de la nitroglicerina y otros óxidos de nitrógeno en la terapéutica cardiovascular. J Am Coll Cardiol 70: 2393, 2017.

Ellison DH, Felker GM: Tratamiento diurético en insuficiencia cardíaca. N Engl J Med 377: 1964, 2017.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Fisiología circulatoria: gasto cardíaco y su regulación. Filadelfia: WB Saunders, 1973. Kearns MJ, Walley KR: Taponamiento: diagnóstico hemodinámico y ecocardiográfico. Pecho 153: 1266, 2018.

Luo M, Anderson ME: Mecanismos de manipulación alterada de Ca2 + en insuficiencia cardíaca. Circ Res 113: 690, 2013.

Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ: Sistema nervioso adrenérgico en la insuficiencia cardíaca: fisiopatología y terapia. Circ Res 113: 739, 2013.

Marwick TH: pros y contras de la fracción de eyección. J Am Coll Cardiol 72: 2360, 2018.

McHugh K, DeVore AD, Wu J, Matsouaka RA, et al: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y diabetes. J Am Coll Cardiol 73: 602, 2019.

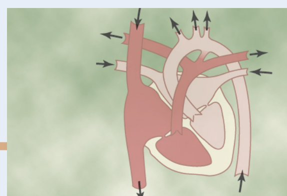
Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW: avidez renal de sodio en la insuficiencia cardíaca: de la fisiopatología a las estrategias de tratamiento. Eur Heart J 38: 1872, 2017.

Normand C, Kaye DM, Povsic TJ, Dickstein K: Más allá del tratamiento farmacológico: una visión de las terapias que se dirigen a aspectos específicos de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. Lancet 393: 1045, 2019.

Packer M: El enigma de los pacientes con obesidad, intolerancia al ejercicio, presiones de llenado ventriculares elevadas y una fracción de eyección medida en el rango normal. Eur J Heart Fail 21: 156, 2019. Packer M: ¿Por qué se está debilitando el uso de digital? Otra razón por la que necesitamos médicos especialistas en insuficiencia cardíaca. Eur J Heart Fail 20: 851, 2018. Pandey A, Patel KV, Vaduganathan M, Sarma S, et al: Actividad física, condición física y obesidad en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. Insuficiencia cardíaca JACC 6: 975, 2018.

Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F: Tratamiento farmacológico para la insuficiencia cardíaca. Lancet 393: 1034, 2019.

Taqueti VR, Di Carli MF: Mecanismos patógenos de la enfermedad microvascular coronaria y opciones terapéuticas. J Am Coll Cardiol 72: 2625, 2018.



CAPÍTULO 2 3

Válvulas cardíacas y sonidos cardíacos; Valvular y Defectos cardíacos congénitos

La función de las válvulas cardíacas se discutió en Capítulo 9, donde señalamos que *clausura* de las válvulas produce sonidos audibles. Por lo general, no se producen sonidos audibles cuando se abren las válvulas. En este capítulo, primero discutimos los factores que causan los sonidos en el corazón en condiciones normales y anormales. Luego, discutimos los cambios circulatorios generales que ocurren cuando hay defectos cardíacos valvulares o congénitos.

SONIDOS DEL CORAZÓN

SONIDOS NORMALES DEL CORAZÓN

Cuando se escucha un corazón normal con un estetoscopio, se escucha un sonido que generalmente se describe como "lub, dub, lub, dub". El "lub" se asocia con el cierre de las válvulas auriculoventriculares (AV) al comienzo de la sístole, y el "dub" se asocia con el cierre de las válvulas semilunares (aórtica y pulmonar) al final de la sístole. El sonido "lub" se llama*primer sonido del corazón*, y el "dub" se llama *segundo sonido del corazón*, porque se considera que el ciclo normal de bombeo del corazón comienza cuando las válvulas AV se cierran al inicio de la sístole ventricular (Audio 23-1).

El primer ruido cardíaco se asocia con el cierre de AV. La principal causa del primer ruido cardíaco es *vibración de las válvulas tensas inmediatamente después del cierre*, junto con *Vibración de las paredes adyacentes del corazón y los vasos principales alrededor del corazón.*. Es decir, al generar el primer ruido cardíaco, la contracción de los ventrículos primero causa un reflujo repentino de sangre contra las válvulas AV (válvulas tricúspide y mitral), lo que hace que se cierren y se abulten hacia las aurículas hasta que las cuerdas tendinosas detuvieron abruptamente el abultamiento de la espalda. La tensión elástica de las cuerdas tendinosas y las válvulas hace que la sangre que fluye hacia atrás rebote hacia adelante nuevamente en cada ventrículo respectivo. Este mecanismo hace que la sangre y las paredes ventriculares, así como las válvulas tensas, vibren y provoquen vibraciones turbulentas en la sangre. Las vibraciones viajan a través de los tejidos adyacentes hasta la pared torácica, donde se pueden escuchar como sonido usando el estetoscopio.

El segundo ruido cardíaco está asociado con el cierre de las válvulas aórtica y pulmonar. El segundo ruido cardíaco es el resultado del cierre repentino de las válvulas semilunares (válvulas aórtica y pulmonar) al final de la sístole. Cuando las válvulas semilunares se cierran, sobresalen hacia los ventrículos y su estiramiento elástico hace retroceder la sangre hacia las arterias, lo que provoca un breve período de reverberación de la sangre entre las paredes de las arterias y las válvulas semilunares. como entre estas válvulas y las paredes ventriculares. Las vibraciones que se producen en las paredes arteriales se transmiten principalmente a lo largo de las arterias. Cuando las vibraciones de los vasos o ventrículos entran en contacto con una caja de resonancia, como la pared torácica, crean un sonido que se puede escuchar con un estetoscopio.

Duración y tono del primer y segundo sonido cardíaco. La duración de cada uno de los sonidos cardíacos es un poco más de 0,10 segundos, con el primer sonido alrededor de 0,14 segundos y el segundo alrededor de 0,11 segundos. La razón del segundo sonido más corto es que las válvulas semilunares están más tensas que las válvulas AV, por lo que vibran durante un tiempo más corto que las válvulas AV.

El rango audible de frecuencia (tono) en el primer y segundo ruido cardíaco, como se muestra en **Figura 23-1**, comienza en la frecuencia más baja que el oído puede detectar, alrededor de 40 ciclos / seg, y sube por encima de 500 ciclos / seg. Cuando se utiliza un aparato electrónico especial para grabar estos sonidos, una mayor proporción del sonido grabado se encuentra en frecuencias y niveles de sonido por debajo del rango audible, bajando a 3 a 4 ciclos / seg y alcanzando un pico de aproximadamente 20 ciclos / seg, como se ilustra. por el área sombreada inferior en**Figura 23-1**. Por esta razón, la mayor parte de los ruidos cardíacos se pueden registrar electrónicamente mediante fonocardiografía, aunque no se puedan escuchar con un estetoscopio.

El segundo ruido cardíaco normalmente tiene una frecuencia más alta que el primer ruido cardíaco por dos razones: (1) la tensión de las válvulas semilunares en comparación con las válvulas AV mucho menos tensas; y (2) el mayor coeficiente elástico de las paredes arteriales tensas, que proporciona las principales cámaras vibratorias para el segundo sonido, en comparación con el ventricular mucho más suelto y menos elástico.

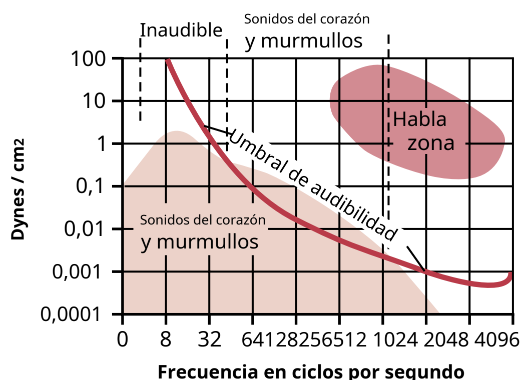


Figura 23-1 Amplitud de vibraciones de diferentes frecuencias en los sonidos cardíacos y soplos cardíacos en relación con el umbral de audibilidad, mostrando que el rango de sonidos que se pueden escuchar está entre 40 y 520 ciclos / seg. (*Modificado de Butterworth JS, Chassin JL, McGrath JJ: Cardiac Auscultation, 2nd ed. Nueva York: Grune & Stratton, 1960.*)

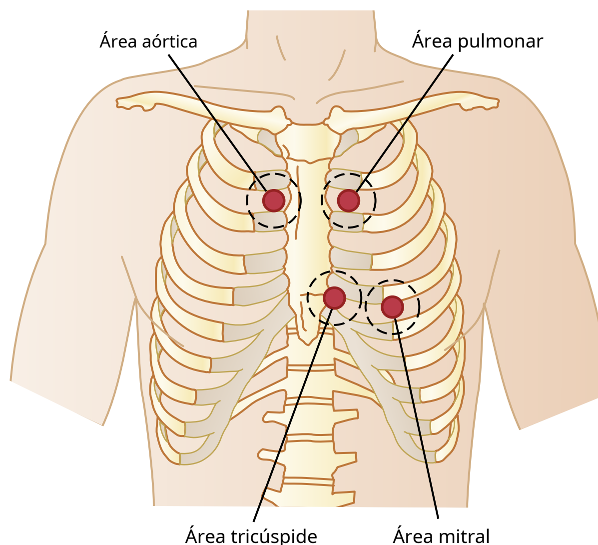


Figura 23-2 Áreas del tórax en las que se escuchan mejor los sonidos de cada válvula.

cámaras, que proporciona el sistema de vibración para el primer sonido cardíaco. El médico utiliza estas diferencias para distinguir características especiales de los dos sonidos respectivos.

El tercer sonido cardíaco se produce al comienzo del tercio medio de la diástole. Ocasionalmente, se escucha un tercer ruido cardíaco débil y retumbante al comienzo del *tercio medio de la diástole*. Una explicación lógica pero no probada de este sonido es la oscilación de la sangre de un lado a otro entre las paredes de los ventrículos iniciada por la sangre que brota de las aurículas. Esto es análogo a correr el agua de un grifo a un saco de papel, con el agua entrante reverberando de un lado a otro entre las paredes del saco para causar vibraciones en sus paredes. Se cree que la razón por la que el tercer ruido cardíaco no se produce hasta el tercio medio de la diástole es que, en la primera parte de la diástole, los ventrículos no se llenan lo suficiente para crear ni siquiera la pequeña cantidad de tensión elástica necesaria para la reverberación. La frecuencia de este sonido suele ser tan baja que el oído no puede oírlo, pero a menudo se puede registrar en el fonocardiograma. El tercer ruido cardíaco puede estar normalmente presente en niños, adolescentes,

Contracción auricular: cuarto ruido cardíaco. En ocasiones, se puede registrar un sonido cardíaco auricular en el fonocardiograma, pero casi nunca se puede escuchar con un estetoscopio debido a su debilidad y su frecuencia muy baja, por lo general 20 ciclos / seg o menos. Este sonido ocurre cuando las aurículas se contraen y, presumiblemente, es causado por la entrada de sangre en los ventrículos, lo que inicia vibraciones similares a las del tercer ruido cardíaco. Un cuarto ruido cardíaco es común en personas que se benefician de la contracción auricular para el llenado ventricular como resultado de una menor distensibilidad de la pared ventricular y una mayor resistencia al llenado ventricular. Por ejemplo, a menudo se escucha un cuarto ruido cardíaco en pacientes mayores con hipertrofia ventricular izquierda.

Áreas de la superficie del tórax para la auscultación de los sonidos cardíacos normales. Escuchar los sonidos del cuerpo, generalmente con la ayuda de un estetoscopio, se denomina *auscultación*. **Figura 23-2** muestra las áreas de la pared torácica de las que se pueden distinguir mejor los diferentes sonidos valvulares cardíacos. Aunque los sonidos de todas las válvulas se pueden escuchar desde todas estas áreas, el cardiólogo distingue los sonidos de las diferentes válvulas mediante un proceso de eliminación. Es decir, mueve el estetoscopio de un área a otra, observa el volumen de los sonidos en diferentes áreas y selecciona gradualmente los componentes del sonido de cada válvula.

Las áreas para escuchar los diferentes sonidos cardíacos no están directamente sobre las válvulas mismas. El área aórtica está hacia arriba a lo largo de la aorta debido a la transmisión de sonido hacia arriba de la aorta, y el área pulmonar hacia arriba a lo largo de la arteria pulmonar. El área tricúspide está sobre el ventrículo derecho y el área mitral sobre el vértice del ventrículo izquierdo, que es la porción del corazón más cercana a la superficie del tórax; el corazón se rota para que el resto del ventrículo izquierdo quede más posterior.

Fonocardiograma. Si se coloca en el pecho un micrófono especialmente diseñado para detectar sonidos de baja frecuencia, los sonidos cardíacos se pueden amplificar y grabar con un aparato de grabación de alta velocidad. La grabación se llama *fonocardiograma*, y los sonidos cardíacos aparecen como ondas, como se muestra esquemáticamente en **Figura 23-3**. La grabación A es un ejemplo de sonidos cardíacos normales, que muestra las vibraciones del primer, segundo y tercer ruido cardíaco e incluso el sonido auricular muy débil. Tenga en cuenta específicamente que el tercer ruido cardíaco y el auricular son cada uno muy bajo. El tercer ruido cardíaco se puede registrar en solo un tercio a la mitad de las personas, y el ruido cardíaco auricular se puede registrar en quizás una cuarta parte de las personas.

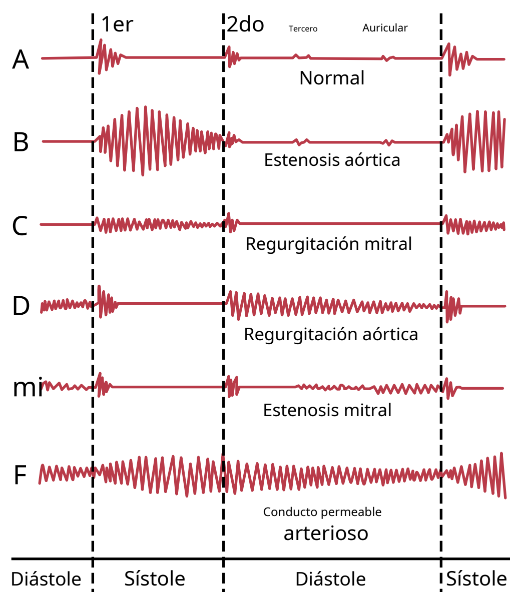


Figura 23-3 A — F, Fonocardiogramas de corazones normales y anormales.

LESIONES VALVULARES

Lesiones valvulares reumáticas

Fiebre reumática es una enfermedad autoinmune en la que es probable que las válvulas cardíacas se dañen o se destruyan. La enfermedad suele ser iniciada por una toxina estreptocócica.

La secuencia de eventos casi siempre comienza con una infección estreptocócica preliminar causada específicamente por estreptococos hemolíticos del grupo A. Estas bacterias inicialmente causan dolor de garganta, escarlatina o infección del oído medio. Sin embargo, los estreptococos también liberan varias proteínas diferentes contra las cuales produce el sistema reticuloendotelial de la persona.*anticuerpos*. Los anticuerpos reaccionan no solo con la proteína estreptocócica sino también con otras proteínas de los tejidos del cuerpo, causando a menudo un daño inmunológico grave. Estas reacciones continúan ocurriendo mientras los anticuerpos persistan en la sangre, 1 año o más.

La fiebre reumática particularmente causa daño en ciertas áreas susceptibles, como las válvulas cardíacas. El grado de daño de las válvulas cardíacas está directamente relacionado con la concentración y persistencia de los anticuerpos. Los principios de inmunidad que se relacionan con este tipo de reacción se analizan en Capítulo 35, y se indica enCapítulo 32 que la nefritis glomerular aguda de los riñones tiene una base inmunológica similar.

En las personas con fiebre reumática, grandes lesiones hemorrágicas, fibrinosas y bulbosas crecen a lo largo de los bordes inflamados de las válvulas cardíacas. Debido a que la válvula mitral sufre más trauma durante la acción valvular que cualquiera de las otras válvulas, es la que se daña con mayor frecuencia y la válvula aórtica es la segunda que se daña con mayor frecuencia. Las válvulas cardíacas derechas, es decir, las válvulas tricúspide y pulmonar, suelen verse afectadas de manera mucho menos grave, probablemente porque las tensiones de baja presión que actúan sobre estas válvulas son leves en comparación con las tensiones de alta presión que actúan sobre las válvulas cardíacas izquierdas.

Las lesiones de la fiebre reumática aguda ocurren con frecuencia en las valvas de las válvulas adyacentes de manera simultánea, por lo que los bordes de las valvas se pegan entre sí. Luego, semanas, meses o años después, las lesiones se convierten en tejido cicatricial, fusionando permanentemente porciones de valvas adyacentes. Además, los bordes libres de las valvas, que normalmente son transparentes y se alejan libremente, a menudo se convierten en masas sólidas con cicatrices.

Una válvula en la que las valvas se adhieren entre sí de manera tan extensa que la sangre no puede fluir normalmente a través de ella se dice que es *estenosado*. Por el contrario, cuando los bordes de la válvula están tan destruidos por tejido cicatricial que no pueden cerrarse cuando los ventrículos se contraen, *regurgitación* (reflujo) de sangre se produce cuando la válvula debe estar cerrada. La estenosis no suele ocurrir sin la coexistencia de al menos algún grado de regurgitación y viceversa.

Envejecimiento y estenosis de la válvula aórtica

Con el envejecimiento, la válvula aórtica a menudo se engrosa, se calcifica y se vuelve más rígida y puede obstruir parcialmente el flujo de salida del ventrículo izquierdo. Con el aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población,*estenosis de la válvula aórtica* se ha convertido en la enfermedad de las válvulas cardíacas más común.

Estenosis de una válvula aórtica previamente normal, a menudo llamada *estenosis de la válvula aórtica calcificada senil*, se caracteriza por el depósito y la osificación de calcio en la válvula, lo que conduce a un estrechamiento del orificio de la válvula aórtica. Como respuesta compensatoria al aumento de la carga de trabajo impuesta al corazón por la válvula aórtica estenótica, el ventrículo izquierdo sufre *concéntrico* hipertrofia. Este tipo de hipertrofia se asocia con un aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo, lo que permite que el corazón bombee con mayor vigor contra el flujo de salida parcialmente obstruido. Luego se desarrolla un gradiente de presión creciente a través de la válvula calcificada, que alcanza de 75 a 100 mm Hg en casos graves de estenosis de la válvula aórtica.

El ventrículo izquierdo hipertrofiado también se vuelve más fibrótico y tiende a ser isquémico debido a la alteración de la perfusión microcirculatoria, aunque algunos pacientes también pueden tener aterosclerosis de las arterias coronarias. La fracción de eyección puede ser normal y el paciente puede mantener un gasto cardíaco adecuado en condiciones de reposo, pero incluso con ejercicio moderado, pueden aparecer síntomas de insuficiencia cardíaca. A medida que la estenosis empeora progresivamente, hay reducciones en la función cardíaca sistólica e incapacidad del ventrículo izquierdo para desarrollar suficiente presión para bombear eficazmente contra la carga impuesta por la válvula aórtica parcialmente obstruida. En consecuencia, aparecen síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, con reducciones del volumen sistólico y del gasto cardíaco.

La estenosis calcificada de la válvula aórtica por lo general no se vuelve lo suficientemente grave como para llamar la atención clínica hasta después de la edad. 70. Los síntomas importantes de la estenosis de la válvula aórtica son angina relacionada con el esfuerzo, tolerancia reducida al ejercicio e insuficiencia cardíaca congestiva. Dificultad para respirar (*disnea*) se debe al aumento de la presión de llenado del ventrículo izquierdo o la incapacidad de aumentar el gasto cardíaco de manera adecuada con el ejercicio. El reconocimiento y el tratamiento tempranos de la estenosis aórtica son

importante porque la estenosis de la válvula aórtica sintomática no tratada es progresiva y finalmente será fatal.

El desarrollo de tecnologías de reemplazo de válvula aórtica transcatéter ha brindado nuevas oportunidades terapéuticas, especialmente para pacientes mayores, en quienes los procedimientos quirúrgicos tradicionales no se pueden realizar o están asociados con un alto riesgo.

Soplos cardíacos causados por lesiones valvulares

Como lo muestran los fonocardiogramas en **Figura 23-3**, muchos ruidos cardíacos anormales, conocidos como *soplos cardíacos*, ocurren cuando hay anomalías en las válvulas, como se analiza aquí.

Soplo sistólico de estenosis aórtica. En personas con estenosis aórtica, la sangre se expulsa del ventrículo izquierdo a través de solo una pequeña abertura fibrosa de la válvula aórtica. Debido a la resistencia a la eyección, la presión arterial en el ventrículo izquierdo a veces se eleva hasta 300 mm Hg; la presión en la aorta sigue siendo normal. Por lo tanto, se crea un efecto de boquilla. *durante la sístole*, con sangre chorreando a tremenda velocidad a través de la pequeña abertura de la válvula. Este fenómeno provoca*turbulencia severa* de la sangre en la raíz de la aorta. La sangre turbulenta que choca contra las paredes aórticas provoca una vibración intensa y se produce un soplo fuerte durante la sístole (ver grabación B,**Figura 23-3**; Audio 23-2) y se transmite a lo largo de la aorta torácica superior e incluso a las grandes arterias del cuello. Este sonido es fuerte y en personas con estenosis severa puede ser tan fuerte que se puede escuchar a varios pies de distancia del paciente. Además, las vibraciones del sonido a menudo se pueden sentir con la mano en la parte superior del pecho y la parte inferior del cuello, un fenómeno conocido como*emoción*.

Soplo diastólico de insuficiencia aórtica. En la regurgitación aórtica, no se oye ningún sonido anormal durante la sístole, pero *durante la diástole*, la sangre fluye hacia atrás desde la aorta de alta presión hacia el ventrículo izquierdo, causando un soplo de "soplo" de tono relativamente alto, con una calidad de silbido que se escucha al máximo sobre el ventrículo izquierdo (ver grabación D, **Figura 23-3**; Audio 23-3). Este soplo es el resultado de la *turbulencia* de sangre que retrocede a la sangre que ya está en el ventrículo izquierdo diastólico de baja presión.

Soplo sistólico de regurgitación mitral. En personas con regurgitación mitral, la sangre fluye hacia atrás a través de la válvula mitral hacia la aurícula izquierda. *durante la sístole*. Este flujo hacia atrás también causa un sonido de silbido y soplado de alta frecuencia (ver grabación C,**Figura 23-3**; Audio 23-4) similar a la de la regurgitación aórtica pero que ocurre durante la sístole más que durante la diástole. Se transmite con más fuerza a la aurícula izquierda. Sin embargo, la aurícula izquierda está tan profundamente dentro del tórax que es difícil escuchar este sonido directamente sobre la aurícula. Como resultado, el sonido de la regurgitación mitral se transmite a la pared torácica principalmente a través del ventrículo izquierdo hasta el vértice del corazón.

Soplo diastólico de estenosis mitral. En las personas con estenosis mitral, la sangre pasa con dificultad a través de la válvula estenosaedmitral desde la aurícula izquierda hasta el ventrículo izquierdo, y debido a que la presión en la aurícula izquierda rara vez se eleva por encima de 30 mmHg, un gran diferencial de presión obliga a la sangre de la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo. no desarrollar. En consecuencia, los sonidos anormales que se escuchan en la estenosis mitral (ver grabación E,**Figura 23-3**; Audio 23-5) suelen ser débiles y de muy baja frecuencia, la mayor parte del espectro de sonido está por debajo del extremo de baja frecuencia de la audición humana.

Durante la primera parte de la diástole, un ventrículo izquierdo con una válvula mitral estenótica tiene tan poca sangre y sus paredes son tan flácidas que la sangre no reverbera hacia adelante y hacia atrás entre las paredes del ventrículo. Por esta razón, incluso en personas con estenosis mitral grave, es posible que no se escuche ningún soplo durante el primer tercio de la diástole. Luego, después del llenado parcial, el ventrículo se ha estirado lo suficiente como para que la sangre reverbere y comienza un murmullo sordo.

Fonocardiogramas de soplos valvulares. Fonocardiogramas B, C, D y E de **Figura 23-3** muestran, respectivamente, registros idealizados obtenidos de pacientes con estenosis aórtica, insuficiencia mitral, insuficiencia aórtica y estenosis mitral. Es obvio a partir de estos fonocardiogramas que la lesión estenótica aórtica causa el soplo más fuerte y la lesión estenótica mitral causa el soplo más débil. Los fonocardiogramas muestran cómo varía la intensidad de los soplos durante diferentes partes de la sístole y la diástole, y también es evidente el momento relativo de cada soplo. Nótese especialmente que los soplos de estenosis aórtica y regurgitación mitral ocurren solo durante la sístole, mientras que los soplos de regurgitación aórtica y estenosis mitral ocurren solo durante la diástole.

DINÁMICA CIRCULATORIA ANORMAL EN LA ENFERMEDAD VALVULAR CARDÍACA

DINÁMICA CIRCULATORIA EN ESTENOSIS AÓRTICA Y REGURGITACIÓN AÓRTICA

En *estenosis aórtica*, el ventrículo izquierdo en contracción no se vacía adecuadamente, mientras que en *regurgitación aórtica*, la sangre fluye hacia el ventrículo desde la aorta después de que el ventrículo acaba de bombear la sangre hacia la aorta. Por tanto, en ambos casos, la*salida neta del volumen de carrera* del corazón se reduce.

Se llevan a cabo varias compensaciones importantes que pueden mejorar la gravedad de los defectos circulatorios. Algunas de estas compensaciones se describen en las siguientes secciones.

Hipertrofia del ventrículo izquierdo. Tanto en la estenosis aórtica como en la regurgitación aórtica, la musculatura del ventrículo izquierdo se hipertrofia debido al aumento de la carga de trabajo ventricular. En*regurgitación*, la cámara del ventrículo izquierdo también se agranda para contener toda la sangre regurgitante de la aorta. Este tipo de hipertrofia, con agrandamiento de la

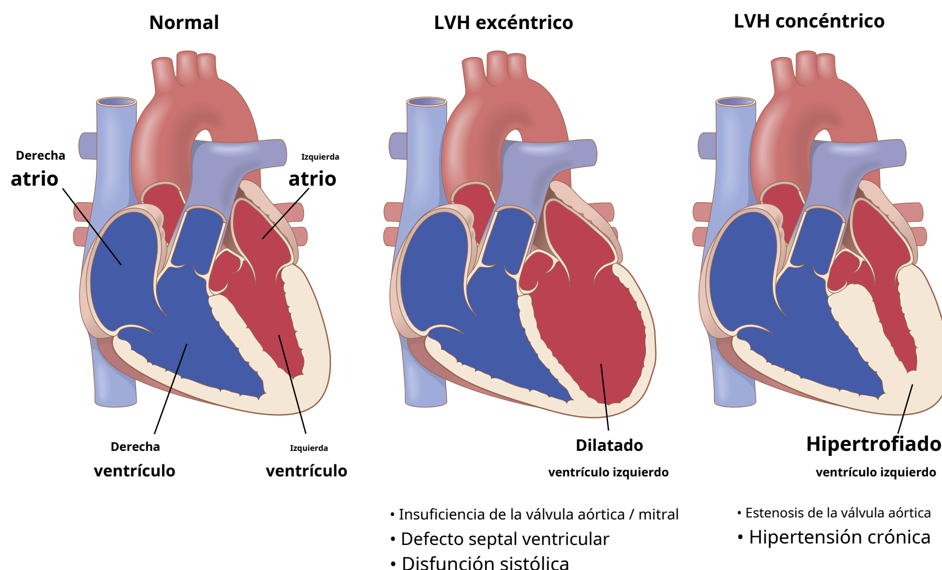


Figura 23-4. Comparación del ventrículo izquierdo en un corazón normal, un corazón con *excéntrico* hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y un corazón con *concéntrico* LVH. La masa del ventrículo izquierdo aumenta en la HVI excéntrica y concéntrica, pero hay un aumento en el tamaño de la cavidad del ventrículo izquierdo en la HVI excéntrica, mientras que el grosor de la pared aumenta en la HVI concéntrica.

cámara ventricular, a menudo se denomina *hipertrofia excéntrica* (Figura 23-4.). A veces, la masa muscular del ventrículo izquierdo aumenta de cuatro a cinco veces, creando un lado izquierdo del corazón tremendamente grande.

Cuando la válvula aórtica está seriamente *estenosado*, el hiper- El músculo trofiado puede permitir que el ventrículo izquierdo desarrolle hasta 400 mm Hg de presión intraventricular en el pico sistólico. Este tipo de*concéntrico* La hipertrofia se asocia con paredes ventriculares engrosadas y una cámara ventricular más pequeña (ver Figura 23-4.) y también ocurre en otras circunstancias en las que aumenta la poscarga del corazón, como en la hipertensión crónica.

En personas con insuficiencia aórtica severa, a veces el ventrículo izquierdo agrandado puede bombear un volumen sistólico de hasta 250 mililitros, aunque hasta el 75% de esta sangre regresa al ventrículo durante la diástole y solo el 25% fluye a través de la aorta hacia la cuerpo.

Aumento del volumen sanguíneo. Otro efecto que ayuda a compensar la disminución del bombeo neto del ventrículo izquierdo es el aumento del volumen de sangre. Este aumento de volumen resulta de lo siguiente: (1) una ligera disminución inicial de la presión arterial; (2) reflejos nerviosos y cambios hormonales inducidos por la disminución de la presión. Estos mecanismos juntos disminuyen la producción renal de orina, lo que hace que aumente el volumen sanguíneo y que la presión arterial normal vuelva a la normalidad. Además, la masa de glóbulos rojos eventualmente aumenta debido a un ligero grado de hipoxia tisular.

El aumento del volumen sanguíneo tiende a aumentar el retorno venoso al corazón, lo que, a su vez, hace que el ventrículo izquierdo bombee con la potencia adicional necesaria para superar la dinámica de bombeo anormal.

Las lesiones valvulares aórticas pueden estar asociadas con un flujo sanguíneo coronario inadecuado. Cuando una persona tiene estenosis de la válvula aórtica, el músculo ventricular debe desarrollar una alta tensión para crear la alta presión intraventricular necesaria para forzar la sangre a través de la válvula estenosada. Esta

La acción aumenta la carga de trabajo y el consumo de oxígeno del ventrículo, lo que requiere un aumento del flujo sanguíneo coronario para suministrar este oxígeno. La tensión de la pared alta del ventrículo, sin embargo, causa marcadas disminuciones en el flujo coronario durante la sístole, particularmente en los vasos subendocárdicos. La presión diastólica intraventricular también aumenta cuando hay estenosis de la válvula aórtica, y este aumento de presión puede causar compresión de las capas internas del músculo cardíaco y reducción del flujo sanguíneo coronario. Por tanto, la estenosis grave de la válvula aórtica a menudo provoca isquemia del músculo cardíaco.

Con la insuficiencia aórtica, la presión diastólica intraventricular también aumenta, comprimiendo la capa interna del músculo cardíaco y disminuyendo el flujo sanguíneo coronario. La presión diastólica aórtica disminuye durante la regurgitación aórtica, lo que también puede disminuir el flujo sanguíneo coronario y causar isquemia del músculo cardíaco.

Fallo eventual del ventrículo izquierdo y desarrollo de edema pulmonar. En las primeras etapas de la estenosis aórtica o regurgitación aórtica, la capacidad intrínseca del ventrículo izquierdo para adaptarse a cargas crecientes previene anormalidades significativas en la función circulatoria en la persona durante el reposo, además del aumento de trabajo requerido del ventrículo izquierdo. Por lo tanto, a menudo ocurren grados considerables de estenosis aórtica o regurgitación aórtica antes de que la persona sepa que tiene una enfermedad cardíaca grave (p. Ej., Una presión sistólica del ventrículo izquierdo en reposo tan alta como 200 mm Hg en personas con estenosis aórtica o volumen sistólico del ventrículo izquierdo). producción tan alta como el doble de lo normal en personas con insuficiencia aórtica).

Más allá de una etapa crítica en estas lesiones de la válvula aórtica, el ventrículo izquierdo finalmente no puede satisfacer la demanda de trabajo. Como consecuencia, el ventrículo izquierdo se dilata y el gasto cardíaco comienza a disminuir; Al mismo tiempo, la sangre se acumula en la aurícula izquierda y en los pulmones detrás del ventrículo izquierdo defectuoso. La presión de la aurícula izquierda aumenta progresivamente y, con presiones medias de la aurícula izquierda por encima de 25 a 40 mmHg, aparece un edema grave en los pulmones, como se describe en detalle enCapítulo 39.

DINÁMICA DE LA ESTENOSIS MITRAL Y LA REGURGITACIÓN MITRAL

En personas con estenosis mitral, el flujo sanguíneo desde la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo está impedido y, en personas con regurgitación mitral, gran parte de la sangre que ha fluido hacia el ventrículo izquierdo durante la diástole vuelve a la aurícula izquierda durante la sístole en lugar de ser bombeado a la aorta. Por lo tanto, cualquiera de estas condiciones reduce el movimiento neto de sangre desde la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo.

Edema pulmonar en la enfermedad valvular mitral. La acumulación de sangre en la aurícula izquierda provoca un aumento progresivo de la presión de la aurícula izquierda, lo que eventualmente resulta en el desarrollo de un edema pulmonar grave. Por lo general, el edema letal no se produce hasta que la presión media de la aurícula izquierda se eleva por encima de 25 mm Hg y, a veces, hasta 40 mmHg, porque los vasos linfáticos pulmonares se agrandan muchas veces y pueden transportar líquido rápidamente fuera de los tejidos pulmonares.

Aurícula izquierda agrandada y fibrilación auricular. La alta presión de la aurícula izquierda en la valvulopatía mitral también provoca un agrandamiento progresivo de la aurícula izquierda, lo que aumenta la distancia que debe recorrer el impulso excitador eléctrico cardíaco en la pared auricular. Esta vía puede llegar a ser tan larga que predispone al desarrollo de señales excitadoras. *movimientos de circo*, como se discutió en Capítulo 13. Por tanto, en las últimas etapas de la valvulopatía mitral, especialmente en la estenosis mitral, a menudo se produce fibrilación auricular. Este desarrollo reduce aún más la eficacia de bombeo del corazón y provoca una mayor debilidad cardíaca.

Compensación en la enfermedad valvular mitral precoz. Como también ocurre en la valvulopatía aórtica y en muchos tipos de cardiopatías congénitas, el volumen sanguíneo aumenta en la valvulopatía mitral principalmente debido a la disminución de la excreción de agua y sal por los riñones. Este aumento del volumen de sangre aumenta el retorno venoso al corazón, lo que ayuda a superar el efecto de la debilidad cardíaca. Por lo tanto, después de la compensación, el gasto cardíaco puede caer sólo mínimamente hasta las últimas etapas de la valvulopatía mitral, aunque la presión de la aurícula izquierda esté aumentando.

A medida que aumenta la presión de la aurícula izquierda, la sangre comienza a acumularse en los pulmones y, finalmente, vuelve a la arteria pulmonar. Además, el edema incipiente de los pulmones provoca una constricción arteriolar pulmonar. Estos dos efectos juntos aumentan la presión arterial pulmonar sistólica y también la presión del ventrículo derecho, a veces hasta 60 mm Hg, que es más del doble de lo normal. Este aumento de presión, a su vez, causa hipertrofia del lado derecho del corazón, lo que compensa parcialmente su mayor carga de trabajo.

DINÁMICA CIRCULATORIA DURANTE EL EJERCICIO EN PACIENTES CON LESIONES VALVULARES

Durante el ejercicio, se requiere un aumento del flujo sanguíneo para proporcionar oxígeno y nutrientes adicionales a los músculos que se ejercitan y eliminar los productos de desecho del aumento del metabolismo. En consecuencia, una mayor cantidad de sangre venosa se devuelve al corazón desde la circulación periférica. Por tanto, todas las anomalías dinámicas que se producen en los diferentes tipos de valvulopatías se agravan. Incluso en personas con valvulopatías leves, en las que los síntomas pueden ser irreconocibles en reposo, a menudo se desarrollan síntomas graves durante el ejercicio intenso. Por ejemplo, en pacientes con lesiones valvulares aórticas, el ejercicio puede causar insuficiencia ventricular izquierda aguda seguida de *edema pulmonar agudo*. Además, en pacientes con enfermedad mitral, el ejercicio puede causar tanta obstrucción de la sangre en los pulmones que puede producirse un edema pulmonar grave o incluso letal en tan solo 10 minutos.

Incluso en casos leves a moderados de valvulopatías, el paciente *reserva cardiaca* disminuye en proporción a la gravedad de la disfunción valvular. Es decir, el gasto cardíaco no aumenta tanto como debería durante el ejercicio. Por lo tanto, los músculos del cuerpo se fatigan rápidamente debido a un aumento muy pequeño del flujo sanguíneo muscular.

DINÁMICA CIRCULATORIA ANORMAL EN DEFECTOS CARDÍACOS CONGÉNITOS

Ocasionalmente, el corazón o los vasos sanguíneos asociados se deforman durante la vida fetal; el defecto se llama*Anomalía congenital*. Hay tres tipos principales de anomalías congénitas del corazón y sus vasos asociados: (1)*estenosis* del canal de flujo sanguíneo en algún punto del corazón o en un vaso sanguíneo principal estrechamente aliado; (2) una anomalía que permite que la sangre fluya hacia atrás desde el lado izquierdo del corazón o la aorta hacia el lado derecho del corazón o la arteria pulmonar, por lo que no fluye a través de la circulación sistémica, llamada *derivación de izquierda a derecha*; y (3) una anomalía que permite que la sangre fluya directamente desde el lado derecho del corazón hacia el lado izquierdo del corazón, por lo que no fluye a través de los pulmones, llamada*derivación de derecha a izquierda*.

Los efectos de las diferentes lesiones estenóticas se comprenden fácilmente. Por ejemplo,*estenosis congénita de la válvula aórtica* produce los mismos efectos dinámicos que la estenosis de la válvula aórtica causada por otras lesiones valvulares, a saber, hipertrofia cardíaca, isquemia del músculo cardíaco, gasto cardíaco reducido y tendencia a desarrollar edema pulmonar grave.

Otro tipo de estenosis congénita es *coartación de la aorta*, que a menudo ocurre por encima del nivel del diafragma. Esta estenosis hace que la presión arterial en la parte superior del cuerpo (por encima del nivel de la coartación) sea mucho mayor que la presión en la parte inferior del cuerpo debido a la gran resistencia al flujo sanguíneo a través de la coartación hacia la parte inferior del cuerpo; parte de la sangre debe rodear la coartación a través de pequeñas arterias colaterales, como se explica enCapítulo 19.

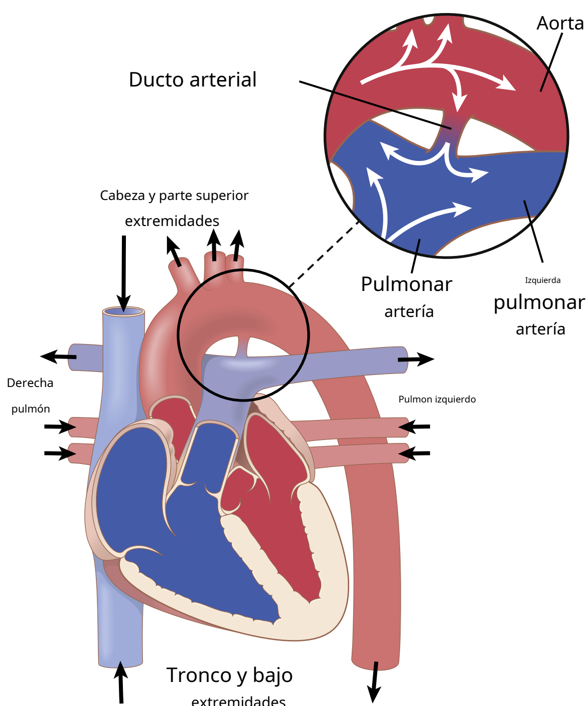


Figura 23-5 Conducto arterioso persistente, que se muestra por *color azul* que la sangre venosa se transforma en sangre oxigenada en diferentes puntos de la circulación. *Recuadro,* Reflujo de sangre desde la aorta hacia la arteria pulmonar y luego a través de los pulmones por segunda vez.

PATENT DUCTUS ARTERIOSUS: UN DESVÍO DE IZQUIERDA A DERECHA

Durante la vida fetal, los pulmones se colapsan y la compresión elástica de los pulmones que mantiene colapsados los alvéolos también mantiene colapsados la mayoría de los vasos sanguíneos pulmonares. Por lo tanto, la resistencia al flujo sanguíneo a través de los pulmones es tan grande que la presión arterial pulmonar es alta en el feto. Además, debido a la baja resistencia al flujo sanguíneo de la aorta a través de los grandes vasos de la placenta, la presión en la aorta del feto es más baja de lo normal; de hecho, más baja que en la arteria pulmonar. Este fenómeno hace que casi toda la sangre arterial pulmonar fluya a través de una arteria especial presente en el feto que conecta la arteria pulmonar con la aorta (**Figura 23-5**), los *ducto arterial*, evitando así los pulmones. Este mecanismo permite la recirculación inmediata de la sangre a través de las arterias sistémicas del feto sin que la sangre pase por los pulmones. Esta falta de flujo sanguíneo a través de los pulmones no es perjudicial para el feto porque la sangre es oxigenada por la placenta.

Cierre del conducto arterioso después del nacimiento. Tan pronto como nace un bebé y comienza a respirar, los pulmones se inflan. No solo los alvéolos se llenan de aire, sino que también disminuye enormemente la resistencia al flujo sanguíneo a través del árbol vascular pulmonar, lo que permite que caiga la presión arterial pulmonar. Simultáneamente, la presión aórtica aumenta debido al cese repentino del flujo sanguíneo desde la aorta a través de la placenta. Por lo tanto, la presión en la arteria pulmonar cae, mientras que la de la aorta aumenta. Como resultado, el flujo sanguíneo hacia adelante a través del conducto arterioso cesa repentinamente al nacer y, de hecho, la sangre comienza a fluir hacia atrás a través del conducto, desde la aorta hacia la arteria pulmonar. Este nuevo estado de flujo sanguíneo hacia atrás hace que el conducto arterioso se ocluya en unas pocas horas a unos días en la mayoría de los bebés, por lo que el flujo sanguíneo a través del conducto no persiste. Se cree que el conducto se cierra porque la concentración de oxígeno de la sangre aórtica que ahora fluye a través de él es aproximadamente el doble que la de la sangre que fluye desde la arteria pulmonar hacia el conducto durante la vida fetal. Es de suponer que el oxígeno contrae el músculo de la pared del conducto. Este fenómeno se analiza con más detalle en el capítulo 84.

Desafortunadamente, en aproximadamente 1 de cada 5500 bebés, el conducto no se cierra, lo que causa la afección conocida como *conducto arterioso persistente*, que se muestra en **Figura 23-5**.

Dinámica de la circulación con un conducto persistente persistente

Durante los primeros meses de la vida de un bebé, un conducto persistente generalmente no causa una función gravemente anormal. Sin embargo, a medida que el niño crece, la diferencia entre la presión alta en la aorta y la presión más baja en la arteria pulmonar aumenta progresivamente, con un aumento correspondiente en el reflujo de sangre desde la aorta hacia la arteria pulmonar. Además, la presión arterial aórtica alta generalmente hace que el diámetro del conducto parcialmente abierto aumente con el tiempo, empeorando aún más la afección.

Recirculación a través de los pulmones. En un niño mayor con un conducto permeable, de la mitad a dos tercios de la sangre aórtica fluye hacia atrás a través del conducto hacia la arteria pulmonar, luego a través de los pulmones y finalmente de regreso al ventrículo izquierdo y la aorta, pasando por los pulmones y lado izquierdo del corazón dos o más veces por cada vez que pasa a través de la circulación sistémica. Personas con esta condición*no muestran cianosis hasta más tarde en la vida, cuando el corazón falla o los pulmones se congestionan*. De hecho, en los primeros años de vida, la sangre arterial suele estar mejor oxigenada de lo normal debido a las veces que pasa por los pulmones.

Reserva cardíaca y respiratoria disminuida. Los principales efectos del conducto arterioso persistente en el paciente son la disminución de la reserva cardíaca y respiratoria. El ventrículo izquierdo bombea aproximadamente dos o más veces el gasto cardíaco normal, y el máximo que puede bombear después de que se ha producido la hipertrofia del corazón es de cuatro a siete veces lo normal. Por lo tanto, durante el ejercicio, el flujo sanguíneo neto a través del resto del cuerpo nunca puede aumentar a los niveles requeridos para una actividad intensa. Incluso con ejercicio moderadamente extenuante, es probable que la persona se debilite e incluso se desmaye debido a una insuficiencia cardíaca momentánea.

Las altas presiones en los vasos pulmonares causadas por el exceso de flujo a través de los pulmones también pueden provocar congestión pulmonar y edema pulmonar. Como resultado de la carga excesiva en el corazón, y especialmente porque el

La congestión pulmonar se vuelve progresivamente más grave con la edad, la mayoría de los pacientes con un conducto persistente no corregido mueren de enfermedad cardíaca entre los 20 y los 40 años de edad.

Sonidos cardíacos: soplo de maquinaria

En un recién nacido con conducto arterioso persistente, en ocasiones no se escuchan ruidos cardíacos anormales porque la cantidad de flujo sanguíneo inverso a través del conducto puede ser insuficiente para causar un soplo cardíaco. Sin embargo, a medida que el bebé crece, de 1 a 3 años de edad, comienza a escucharse un soplo fuerte en el área de la arteria pulmonar del tórax, como se muestra en la grabación F,**Figura 23-3**. Este sonido es mucho más intenso durante la sístole cuando la presión aórtica es alta y mucho menos intenso durante la diástole cuando la presión aórtica desciende, de modo que el soplo aumenta y disminuye con cada latido del corazón, creando el llamado *murmullo de maquinaria*.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico del conducto arterioso persistente (CAP) es sencillo; basta con ligar el conducto persistente o dividirlo y luego cerrar los dos extremos. Este procedimiento fue una de las primeras cirugías cardíacas exitosas jamás realizadas. Los dispositivos basados en catéteres a menudo se utilizan para cerrar PDA en bebés o niños que son lo suficientemente grandes para someterse al procedimiento. Se pasa una pequeña bobina de metal u otro dispositivo de oclusión a través del catéter y se coloca en el PDA para bloquear el flujo sanguíneo a través del vaso.

TETRALOGÍA DE FALLOT: UN DESVÍO DE DERECHA A IZQUIERDA

La tetralogía de Fallot se muestra en **Figura 23-6.**; es la causa más común de*bebé cianótico*. La mayor parte de la sangre no pasa por los pulmones, por lo que la sangre aórtica es principalmente sangre venosa no oxigenada. En esta condición, ocurren cuatro anomalías del corazón simultáneamente:

1. La aorta se origina en el ventrículo derecho en lugar del izquierdo, o anula un orificio en el tabique, como se muestra en **Figura 23-6.**, recibiendo sangre de ambos ventrículos.
2. Debido a que la arteria pulmonar está estenosada, pasan cantidades de sangre mucho más bajas de lo normal desde el ventrículo derecho a los pulmones; en cambio, la mayor parte de la sangre pasa directamente a la aorta, sin pasar por los pulmones.
3. La sangre del ventrículo izquierdo fluye a través de un orificio del tabique ventricular hacia el ventrículo derecho y luego hacia la aorta o directamente hacia la aorta que anula este orificio.
4. Debido a que el lado derecho del corazón debe bombear grandes cantidades de sangre contra la alta presión en la aorta, su musculatura está muy desarrollada, lo que provoca un agrandamiento del ventrículo derecho.

Dinámica circulatoria anormal. Es evidente que la principal dificultad fisiológica causada por la tetralogía de Fallot es la derivación de la sangre a través de los pulmones sin que se oxigene. Hasta el 75% de la sangre venosa que regresa al corazón pasa directamente del ventrículo derecho a la aorta sin oxigenarse. Esto puede llevar a*cianosis* (coloración azul) de la piel del bebé. Otros signos incluyen presiones elevadas del ventrículo derecho, agrandamiento del ventrículo derecho y una derivación de izquierda a derecha a través del tabique interventricular, que puede visualizarse mediante ecocardiografía.

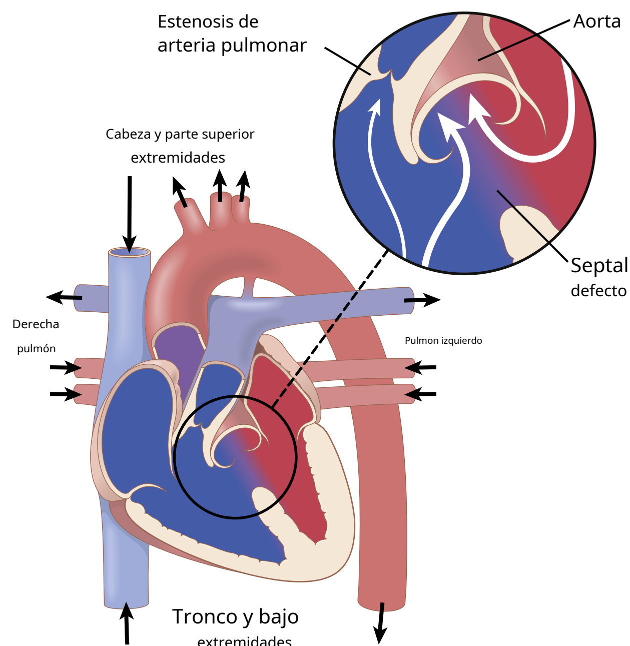


Figura 23-6. Tetralogía de Fallot, mostrando por el *color azul* que la mayor parte de la sangre venosa se deriva del ventrículo derecho a la aorta sin pasar por los pulmones.

Tratamiento quirúrgico. La tetralogía de Fallot a menudo se puede tratar con éxito con cirugía. El procedimiento habitual consiste en abrir la estenosis pulmonar, cerrar el defecto del tabique y reconstruir la vía de flujo hacia la aorta. Cuando la cirugía tiene éxito, la esperanza de vida promedio aumenta de solo 3 a 4 años a 50 años o más.

CAUSAS DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Las cardiopatías congénitas no son infrecuentes y ocurren en aproximadamente 8 de cada 1000 nacidos vivos. Una de las causas más comunes de defectos cardíacos congénitos es una infección viral en la madre durante el primer trimestre del embarazo cuando se está formando el corazón fetal. Los defectos son particularmente propensos a desarrollarse cuando la futura madre contrae sarampión alemán (rubéola) durante el primer trimestre del embarazo. Tomar ciertos medicamentos, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y medicamentos para el acné (p. Ej., Isotretinoína), y el abuso de alcohol o drogas durante el embarazo también aumenta el riesgo de defectos cardíacos en el feto en desarrollo.

Algunos defectos congénitos del corazón son hereditarios porque se sabe que el mismo defecto ocurre en

gemelos idénticos, así como en las generaciones venideras. Los hijos de pacientes tratados quirúrgicamente por una cardiopatía congénita tienen una probabilidad 10 veces mayor de tener una cardiopatía congénita que otros niños. Los defectos congénitos del corazón también se asocian frecuentemente con otros defectos congénitos del cuerpo del bebé.

USO DE EXTRACORPOREAL CIRCULACIÓN DURANTE CIRUGÍA CARDÍACA

Es casi imposible reparar quirúrgicamente los defectos intracardíacos mientras el corazón todavía está bombeando. Por lo tanto, muchos tipos de artificiales*máquinas corazón-pulmón* se han desarrollado para ocupar el lugar del corazón y los pulmones durante el curso de una operación. Tal sistema se llama*circulación extracorpórea*. El sistema consta principalmente de una bomba y un dispositivo de oxigenación. Casi cualquier tipo de bomba que no cause hemólisis de la sangre parece adecuada.

Los métodos utilizados para oxigenar la sangre incluyen los siguientes: (1) hacer burbujear oxígeno a través de la sangre y eliminar las burbujas de la sangre antes de devolverla al paciente; (2) gotear la sangre hacia abajo sobre las superficies de láminas de plástico en presencia de oxígeno; (3) hacer pasar la sangre sobre las superficies de los discos giratorios; y (4) hacer pasar la sangre entre membranas delgadas o a través de tubos delgados que son permeables al oxígeno y al dióxido de carbono.

HIPERTROFIA DEL CORAZÓN EN LAS ENFERMEDADES VÁLVULARES Y CONGÉNITAS DEL CORAZÓN

La hipertrofia del músculo cardíaco es uno de los mecanismos más importantes por los que el corazón se adapta a mayores cargas de trabajo, ya sea que estas cargas sean causadas por una mayor presión contra la cual el músculo cardíaco debe contraerse o por un aumento del gasto cardíaco que debe bombearse. Se puede calcular aproximadamente cuánta hipertrofia ocurrirá en cada cámara del corazón multiplicando la salida ventricular por la presión contra la que debe trabajar el ventrículo, con énfasis en la presión. Por lo tanto, la hipertrofia ocurre en la mayoría de los tipos de enfermedades valvulares y congénitas, lo que a veces hace que el corazón pese hasta 800 gramos en lugar de los 300 gramos normales.

Efectos perjudiciales de las etapas tardías de la hipertrofia cardíaca. Aunque la causa más común de hipertrofia cardíaca es la hipertensión, casi todas las formas de enfermedades cardíacas, incluidas las valvulares y congénitas, pueden estimular el agrandamiento del corazón.

Así llamado *hipertrofia cardiaca fisiológica* En general, se considera que es una respuesta compensadora del corazón al aumento de la carga de trabajo y suele ser beneficioso para mantener el gasto cardíaco en presencia de anomalías que afectan la eficacia del corazón como bomba. Sin embargo, los grados extremos de hipertrofia pueden provocar insuficiencia cardíaca. Una razón porque esto es que la vasculatura coronaria típicamente no aumenta en la misma medida que aumenta la masa del músculo cardíaco. La segunda razón es que la fibrosis a menudo se desarrolla en el músculo, especialmente en el músculo subendocárdico, donde el flujo sanguíneo coronario es deficiente, y el tejido fibroso reemplaza las fibras musculares en degeneración. Debido al aumento desproporcionado de la masa muscular en relación con el flujo sanguíneo coronario, puede desarrollarse una isquemia relativa a medida que el músculo cardíaco se hipertrofia y puede sobrevenir una insuficiencia del flujo sanguíneo coronario. El dolor anginoso es, por tanto, un acompañamiento frecuente de la hipertrofia cardíaca asociada con enfermedades cardíacas valvulares y congénitas. El agrandamiento del corazón también se asocia con un mayor riesgo de desarrollar arritmias,

Bibliografía

Bing R, Cavalcante JL, Everett RJ, Clavel MA, Newby DE, Dweck MR: Imágenes e impacto de la fibrosis miocárdica en la estenosis aórtica. Imágenes JACC Cardiovasc 12: 283, 2019.

Bonow RO, Leon MB, Doshi D, Moat N: Estrategias de manejo y desafíos futuros para la enfermedad de la válvula aórtica. Lancet 387: 1312, 2016.

Burchfield JS, Xie M, Hill JA: Remodelación ventricular patológica: mecanismos: parte 1 de 2. Circulación 128: 388, 2013.

Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE: Genética de las cardiopatías congénitas: el vaso medio vacío. Circ Res 112 (4): 707, 2013. Clyman RI: Conducto arterioso persistente, sus tratamientos y los riesgos de morbilidad pulmonar. Semin Perinatol 42: 235, 2018.

Gould ST, Srigunapalan S, Simmons CA, Anseth KS: retroalimentación de respuesta hemodinámica y celular en la enfermedad de la válvula aórtica calcificada. Circ Res 113: 186, 2013.

Hinton RB, Ware SM: Insuficiencia cardíaca en pacientes pediátricos con cardiopatía congénita. Circ Res 120: 978, 2017

Kodali SK, Velagapudi P, Hahn RT, Abbott D, Leon MB: enfermedad cardíaca valvular en pacientes ≥80 años de edad. J AmColl Cardiol 71: 2058, 2018

Lindman BR, Bonow RO, Otto CM: Manejo actual de la estenosis aórtica calcificada. Circ Res 113: 223, 2013.

Manning WJ: Estenosis aórtica asintomática en ancianos: una revisión clínica. JAMA 310: 1490, 2013.

Maron BJ: curso clínico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica. N Engl J Med 379: 655, 2018.

Maron BJ, Maron MS, Maron BA, Loscalzo J: Ir más allá del sarcómero para explicar la heterogeneidad en la miocardiopatía hipertrófica. J Am Coll Cardiol 73: 1978, 2019.

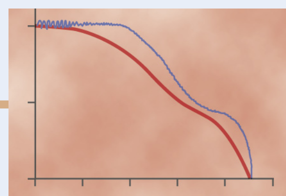
Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, et al: 2017 AHA / ACC Actualización enfocada de la guía AHA / ACC de 2014 para el manejo de pacientes con valvulopatías cardíacas: un informe del American College of Cardiology / American Heart Association Grupo de trabajo sobre guías de práctica clínica. Circulation 135: e1159, 2017. Ohukainen P, Ruskoaho H, Rysa J: Mecanismos celulares del engrosamiento valvular en la valvulopatía aórtica calcificada temprana e intermedia. Curr Cardiol Rev 14: 264, 2018.

Remenyi B, ElGuindy A, Smith SC Jr, Yacoub M, Holmes DR Jr: aspectos valvulares de la enfermedad cardíaca reumática. Lancet 387: 1335, 2016.

Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF Jr: Fisiopatología de la cardiopatía congénita en el adulto: parte I: lesiones de derivación. Circulación 117: 1090, 2008.

Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF: Fisiopatología de la cardiopatía congénita en el adulto: parte III: cardiopatía congénita compleja. Circulación 117: 1340, 2008.

Zaidi S, Brueckner M: Genética y genómica de las cardiopatías congénitas. Circ Res 120: 923, 2017.



CAPÍTULO 2 4

UN ITIV

Choque circulatorio y su tratamiento

Choque circulatorio significa un flujo sanguíneo inadecuado generalizado a través del cuerpo en la medida en que los tejidos corporales están dañados, especialmente porque se suministra muy poco oxígeno y otros nutrientes a las células de los tejidos. Incluso el sistema cardiovascular en sí (la musculatura del corazón, las paredes de los vasos sanguíneos, el sistema vasomotor y otras partes circulatorias) comienza a deteriorarse, por lo que el shock, una vez iniciado, tiende a empeorar progresivamente.

CAUSAS FISIOLÓGICAS DEL CHOQUE

CHOQUE CIRCULATORIO CAUSADO POR DISMINUCIÓN DE LA SALIDA CARDÍACA

El shock suele ser el resultado de un gasto cardíaco inadecuado. Por lo tanto, cualquier condición que reduzca el gasto cardíaco muy por debajo de lo normal puede provocar un shock circulatorio. Dos tipos de factores pueden reducir gravemente el gasto cardíaco:

1. *Anomalías cardíacas que disminuyen la capacidad del corazón para bombear sangre.* Estas anomalías incluyen en particular infarto de miocardio, pero también estados tóxicos del corazón, disfunción grave de las válvulas cardíacas, arritmias cardíacas y otras afecciones. El choque circulatorio que resulta de la disminución de la capacidad de bombeo cardíaco se denomina*shock cardiogénico.* Esta condición se discute en Capítulo 22, donde se observa que hasta el 70% de las personas que experimentan un shock cardiogénico no sobreviven.
2. *Factores que disminuyen el retorno venoso* también disminuyen el gasto cardíaco porque el corazón no puede bombear sangre que no fluye hacia él. La causa más común de disminución del retorno venoso es*disminución del volumen de sangre*, pero el retorno venoso también se puede reducir como resultado de *tono vascular disminuido*, especialmente de los reservorios de sangre venosa, o *obstrucción al flujo sanguíneo* en algún punto de la circulación, especialmente en la vía de retorno venoso al corazón.

CHOQUE CIRCULATORIO SIN SALIDA CARDÍACA DISMINUIDA

En ocasiones, el gasto cardíaco es normal o incluso más de lo normal, pero la persona se encuentra en un estado de shock circulatorio. Esta situación puede resultar de lo siguiente: (1) *tasa metabólica excesiva, por lo que incluso un gasto cardíaco normal es inadecuado*; o (2)*Patrones de perfusión tisular anormales, por lo que la mayor parte del gasto cardíaco pasa a través de los vasos sanguíneos, además de los que suministran nutrición a los tejidos locales.*. Las causas específicas del shock se analizan más adelante en este capítulo. Por el momento, es importante señalar que todos conducen a*suministro inadecuado de nutrientes a tejidos críticos y órganos críticos, así como eliminación inadecuada de productos de desecho celular de los tejidos.*

¿QUÉ SUCEDE CON LA PRESIÓN ARTERIAL EN EL CHOQUE CIRCULATORIO?

En la mente de muchos médicos, el nivel de presión arterial es la principal medida de adecuación de la función circulatoria. Sin embargo, la presión arterial a menudo puede ser seriamente engañosa. A veces, una persona puede estar en estado de shock severo y aún tener una presión arterial casi normal debido a poderosos reflejos nerviosos que evitan que la presión caiga. En otras ocasiones, la presión arterial puede caer a la mitad de lo normal, pero la persona todavía tiene una perfusión tisular normal y no está en estado de shock.

En la mayoría de los tipos de choque, especialmente el causado por una pérdida de sangre severa, la presión arterial disminuye al mismo tiempo que disminuye el gasto cardíaco, aunque generalmente no tanto.

EL DETERIORO DEL TEJIDO ES EL RESULTADO FINAL DEL CHOQUE CIRCULATORIO

Una vez que el shock circulatorio alcanza un estado crítico de gravedad, independientemente de su causa inicial, *el impacto en sí mismo conduce a más conmoción*. Es decir, el flujo sanguíneo inadecuado hace que los tejidos corporales comiencen a deteriorarse, incluidos el corazón y el sistema circulatorio. Este deterioro provoca una disminución aún mayor del gasto cardíaco y se produce un círculo vicioso, con un aumento progresivo del choque circulatorio, una perfusión tisular menos adecuada y más choque hasta que se produce la muerte. Es con esta etapa tardía del shock circulatorio que nos preocupa especialmente porque el tratamiento fisiológico apropiado a menudo puede revertir el rápido deslizamiento hacia la muerte.

ETAPAS DE CHOQUE

Debido a que las características del choque circulatorio cambian con diferentes grados de gravedad, el choque a menudo se divide en las siguientes tres etapas principales:

1. A *etapa no progresiva* (a veces llamado el *etapa compensada*), en el que los mecanismos compensatorios circulatorios normales eventualmente causan una recuperación completa sin la ayuda de una terapia externa.
2. A *etapa progresiva*, en el cual, sin terapia, el shock empeora constantemente hasta que ocurre la muerte.
3. An *etapa irreversible*, en el que el shock ha progresado hasta tal punto que todas las formas de terapia conocidas son inadecuadas para salvar la vida de la persona aunque, por el momento, la persona todavía esté viva.

Ahora discutiremos las etapas del shock circulatorio causado por la disminución del volumen sanguíneo, que ilustran los principios básicos. Luego consideraremos las características especiales del shock iniciado por otras causas.

CHOQUE CAUSADO POR HIPOVOLEMIA: CHOQUE HEMORRÁGICO

Hipovolemia significa disminución del volumen de sangre. La hemorragia es la causa más común de shock hipovolémico. Hemorragia*Disminuye la presión de llenado de la circulación.* y, como consecuencia, disminuye el retorno venoso. Como resultado, el gasto cardíaco cae por debajo de lo normal y puede sobrevenir un shock.

Relación del volumen de sangrado con el gasto cardíaco y la presión arterial

Figura 24-1 muestra los efectos aproximados sobre el gasto cardíaco y la presión arterial de extraer sangre del sistema circulatorio durante un período de aproximadamente 30 minutos. Aproximadamente el 10% del volumen sanguíneo total se puede extraer sin casi ningún efecto sobre la presión arterial o el gasto cardíaco, pero una mayor pérdida de sangre generalmente disminuye el gasto cardíaco primero y luego la presión arterial, los cuales

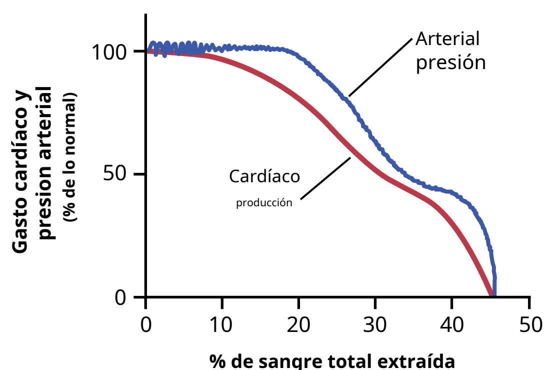


Figura 24-1 Efecto de la hemorragia sobre el gasto cardíaco y la presión arterial.

caen a cero cuando se ha eliminado aproximadamente del 40% al 45% del volumen total de sangre.

Compensaciones de reflejos simpáticos en estado de shock: su valor especial para mantener la presión arterial. La disminución de la presión arterial después de una hemorragia, así como la disminución de la presión en las arterias pulmonares y las venas del tórax, provocan potentes reflejos simpáticos (iniciados principalmente por los barorreceptores arteriales y otros receptores de estiramiento vascular, como se explica en Capítulo 18). Estos reflejos estimulan el sistema vasoconstrictor simpático en la mayoría de los tejidos del cuerpo, lo que resulta en tres efectos importantes:

1. Las arteriolas se contraen en la mayor parte de la circulación sistémica, lo que aumenta la resistencia periférica total.
2. Las venas y los reservorios venosos se contraen, lo que ayuda a mantener un retorno venoso adecuado, a pesar de la disminución del volumen sanguíneo.
3. La actividad cardíaca aumenta notablemente, a veces aumentando la frecuencia cardíaca desde el valor normal de 72 latidos / min hasta un máximo de 160 a 180 latidos / min.

En ausencia de los reflejos simpáticos, solo se puede extraer del 15% al 20% del volumen de sangre durante un período de 30 minutos antes de que una persona muera; por el contrario, una persona puede sufrir una pérdida de volumen de sangre del 30% al 40% cuando los reflejos están intactos. Por lo tanto, estos reflejos extienden la cantidad de pérdida de sangre que puede ocurrir sin causar la muerte a aproximadamente el doble de lo que es posible en su ausencia.

Mayor efecto de los reflejos nerviosos simpáticos en el mantenimiento de la presión arterial que en el mantenimiento del gasto cardíaco. Refiriéndose de nuevo a **Figura 24-1**, tenga en cuenta que la presión arterial se mantiene en o cerca de los niveles normales en la persona con hemorragia durante más tiempo que el gasto cardíaco. La razón de esta diferencia es que los reflejos simpáticos están más orientados a mantener la presión arterial que a mantener el gasto cardíaco. Aumentan la presión arterial principalmente al aumentar la resistencia periférica total, lo que no tiene ningún efecto beneficioso sobre el gasto cardíaco. sin embargo, el*La constricción simpática de las venas es importante para evitar que el retorno venoso y el gasto cardíaco caigan demasiado.*, además de su papel en el mantenimiento de la presión arterial.

Especialmente interesante es la segunda meseta que se produce a unos 50 mm Hg en la curva de presión arterial de **Figura 24-1**. Esta segunda meseta es el resultado de la activación de la respuesta isquémica del sistema nervioso central, que provoca una estimulación extrema del sistema nervioso simpático cuando el cerebro comienza a experimentar falta de oxígeno o acumulación excesiva de dióxido de carbono, como se analiza en Capítulo 18. Este efecto de la respuesta isquémica del sistema nervioso central puede denominarse la "última posición" de los reflejos simpáticos en su intento de evitar que la presión arterial caiga demasiado.

Protección del flujo sanguíneo coronario y cerebral por los reflejos. Un valor especial del mantenimiento de la presión arterial normal, incluso en presencia de un gasto cardíaco decreciente, es la protección del flujo sanguíneo a través de las circulaciones coronaria y cerebral. La estimulación simpática no causa una constricción significativa de los vasos cerebrales o cardíacos. Además, en ambos lechos vasculares, la autorregulación del flujo sanguíneo local es excelente, lo que evita que disminuciones moderadas de la presión arterial disminuyan significativamente sus flujos sanguíneos. Por lo tanto, el flujo sanguíneo a través del corazón y el cerebro se mantiene esencialmente a niveles normales siempre que la presión arterial media no caiga por debajo de aproximadamente 70 mmHg, a pesar del hecho de que el flujo sanguíneo en algunas otras áreas del cuerpo podría disminuir a tan solo uno. -tercero a un cuarto de lo normal en este momento debido a la vasoconstricción.

CHOQUE HEMORRÁGICO PROGRESIVO Y NO PROGRESIVO

Figura 24-2 muestra un experimento que demuestra los efectos de diferentes grados de hemorragia aguda repentina en el curso posterior de la presión arterial. Los animales en este experimento fueron anestesiados y sangraron rápidamente hasta que sus presiones arteriales cayeron a diferentes niveles. Los animales cuyas presiones cayeron inmediatamente a no menos de 45 mm Hg (grupos I, II y III) finalmente se recuperaron; la recuperación se produjo rápidamente si la presión cayó solo ligeramente (grupo I), pero ocurrió lentamente si cayó casi al nivel de 45 mm Hg (grupo
III). Cuando la presión arterial cayó por debajo de los 45 mm Hg (grupos IV, V y VI), todos los animales murieron, aunque muchos de ellos estuvieron entre la vida y la muerte durante horas antes de que el sistema circulatorio se deteriorara hasta la etapa de la muerte.

Este experimento demuestra que el sistema circulatorio puede recuperarse siempre que el grado de hemorragia no supere una cierta cantidad crítica. Cruzar este umbral crítico incluso con unos pocos mililitros de pérdida de sangre marca la diferencia eventual entre la vida y la muerte. Por lo tanto, la hemorragia más allá de un cierto nivel crítico hace que el shock se conviertaprogresivo*.* Es decir,*la conmoción en sí misma causa todavía*

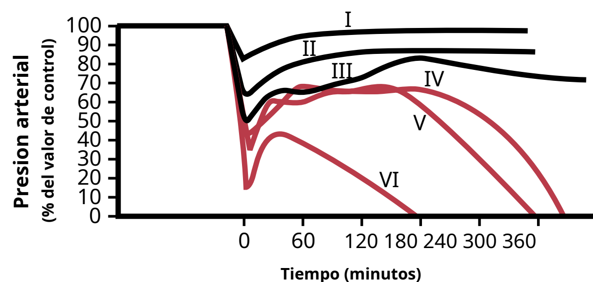


Figura 24-2 Evolución temporal de la presión arterial en perros después de diferentes grados de hemorragia aguda. Cada curva representa los resultados promedio de seis perros (curvas I-VI).

más shock, y la condición se convierte en un círculo vicioso que eventualmente conduce al deterioro de la circulación y a la muerte.

Choque no progresivo: choque compensado

Si el shock no es lo suficientemente severo como para causar su propia progresión, la persona finalmente se recupera. Por lo tanto, el choque de este menor grado se llama*choque no progresivo* o *choque compensado*, lo que significa que los reflejos simpáticos y otros factores compensan lo suficiente para evitar un mayor deterioro de la circulación.

Los factores que hacen que una persona se recupere de grados moderados de shock son los mecanismos de control de retroalimentación negativa de la circulación que intentan devolver el gasto cardíaco y la presión arterial a niveles normales. Incluyen lo siguiente:

1. *Reflejos barorreceptores*, que provocan una poderosa estimulación simpática de la circulación
2. *Respuesta isquémica del sistema nervioso central*, que provoca una estimulación simpática aún más poderosa en todo el cuerpo, pero no se activa significativamente hasta que la presión arterial cae por debajo de 50 mmHg
3. *Relajación inversa del estrés del sistema circulatorio*, que hace que los vasos sanguíneos se contraigan alrededor del volumen sanguíneo disminuido para que el volumen de sangre disponible llene la circulación de manera más adecuada.
4. *Aumento de la secreción de renina por los riñones y formación de angiotensina II*, que contrae las arteriolas periféricas y también causa una disminución en la producción de agua y sal por los riñones, los cuales ayudan a prevenir la progresión del shock.
5. *Aumento de la secreción por la glándula pituitaria posterior de vasopresina (hormona antidiurética)*, que contrae las arteriolas y venas periféricas y aumenta en gran medida la retención de agua por los riñones
6. *Aumento de la secreción por la médula suprarrenal de epinefrina y norepinefrina*, que contrae las arteriolas y venas periféricas y aumenta la frecuencia cardíaca
7. *Mecanismos compensatorios que devuelven el volumen de sangre a la normalidad.*, incluida la absorción de grandes cantidades de líquido del tracto intestinal, la absorción de líquido a los capilares sanguíneos desde los espacios intersticiales del cuerpo, la conservación de agua y sal por los riñones y el aumento de la sed y el aumento del apetito por la sal, que hacen que la persona beber agua y comer alimentos salados si pueden hacerlo

Los reflejos simpáticos y el aumento de la secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal proporcionan una ayuda rápida para lograr la recuperación porque se activan al máximo dentro de los 30 segundos a algunos minutos después de la hemorragia.

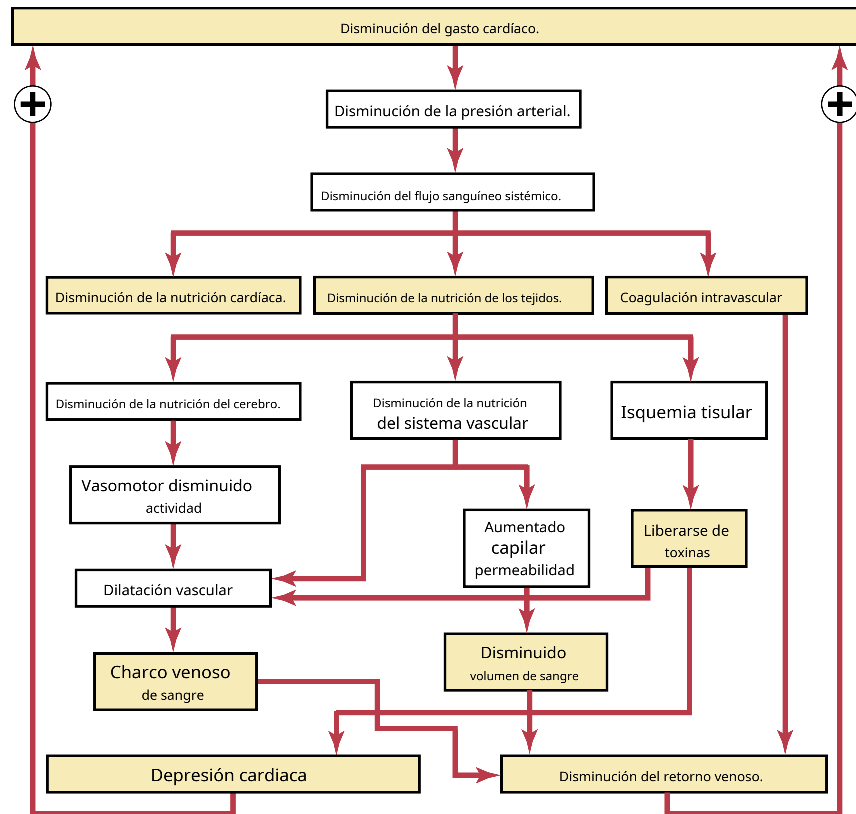


Figura 24-3. Diferentes tipos de retroalimentación positiva que pueden conducir a la progresión del shock.

Los mecanismos de angiotensina y vasopresina, así como el estrés-relajación inverso que causa la contracción de los vasos sanguíneos y los reservorios venosos, requieren de 10 a 60 minutos para responder por completo, pero ayudan en gran medida a aumentar la presión arterial o aumentar la presión de llenado circulatorio. , aumentando así el retorno de sangre al corazón.

Por último, el reajuste del volumen sanguíneo mediante la absorción de líquido de los espacios intersticiales y el tracto intestinal, así como la ingestión oral y la absorción de cantidades adicionales de agua y sal, pueden requerir de 1 a 48 horas, pero la recuperación finalmente tiene lugar, siempre que el shock no se vuelve lo suficientemente grave como para entrar en la etapa progresiva.

Choque progresivo: causado por un ciclo vicioso de deterioro cardiovascular

Figura 24-3. muestra algunas de las reacciones positivas que deprimen aún más el gasto cardíaco en el estado de shock, lo que hace que el shock se vuelva progresivo. Algunas de las reacciones más importantes se describen en las siguientes secciones.

Depresión cardíaca. Cuando la presión arterial desciende lo suficiente, *El flujo sanguíneo coronario disminuye por debajo del requerido para una nutrición adecuada del miocardio.*, debilitando el músculo cardíaco y disminuyendo más el gasto cardíaco. Por lo tanto, se ha desarrollado un ciclo de retroalimentación positiva, por el cual el impacto se vuelve cada vez más severo.

Figura 24-4. muestra curvas de gasto cardíaco extrapoladas al corazón humano de estudios en experimentos animales, que demuestran un deterioro progresivo del corazón en diferentes momentos después del inicio del shock. Se extrajo sangre de un animal anestesiado hasta que la presión arterial descendió a 30 mm Hg, y la presión se mantuvo a este nivel mediante sangrado adicional o retransfusión de sangre, según fuera necesario. Observe en la segunda curva de la figura que hubo poco deterioro del corazón durante las primeras 2 horas, pero a las 4 horas, el corazón se había deteriorado aproximadamente en un 40%. Luego, rápidamente, durante la última hora del experimento (después de 4 horas de presión arterial coronaria baja), el corazón se deterioró por completo.

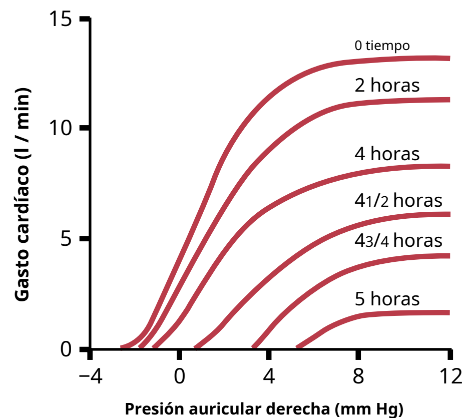


Figura 24-4. Curvas de gasto cardíaco del corazón en diferentes momentos después de que comienza el shock hemorrágico. (Estas curvas se han extrapolado al corazón humano a partir de datos obtenidos en experimentos con perros por el Dr. JW Crowell.)

Por tanto, una de las características importantes del shock progresivo, ya sea de origen hemorrágico o de otra causa, es el eventual deterioro progresivo del corazón. En las primeras etapas del shock, este deterioro juega un papel muy pequeño en la condición de la persona, en parte porque el deterioro del corazón no es severo durante la primera hora aproximadamente del shock, pero principalmente porque el corazón tiene la capacidad de reserva que normalmente lo permite. para bombear de 300% a 400% más sangre de la que necesita el cuerpo para una nutrición adecuada de los tejidos. Sin embargo, en las últimas etapas del shock, el deterioro del corazón es probablemente el factor más importante en la progresión letal final del shock.

Fallo vasomotor. En las primeras etapas del shock, varios reflejos circulatorios provocan una intensa actividad del sistema nervioso simpático. Esta actividad ayuda a retrasar la depresión del gasto cardíaco y, especialmente, ayuda a prevenir la disminución de la presión arterial. Sin embargo, llega un momento en que la disminución del flujo sanguíneo al centro vasomotor del cerebro deprime tanto al centro que también se vuelve progresivamente menos activo y, finalmente, totalmente inactivo. Por ejemplo, durante los primeros 4 a 8 minutos,*paro circulatorio completo en el cerebro* causa la más intensa de todas las descargas simpáticas, pero al cabo de 10 a 15 minutos, el centro vasomotor se deprime tanto que no se pueden demostrar más evidencias de descarga simpática. Afortunadamente, el centro vasomotor no suele fallar en las primeras etapas del shock si la presión arterial permanece por encima de 30 mmHg.

Bloqueo de vasos muy pequeños por sangre sedimentada. Con el tiempo, se produce un bloqueo en muchos de los vasos sanguíneos muy pequeños del sistema circulatorio, y este bloqueo también hace que el shock progrese. La causa inicial de este bloqueo es el flujo sanguíneo lento en los microvasos. Debido a que el metabolismo de los tejidos continúa a pesar del bajo flujo, grandes cantidades de ácido, tanto ácido carbónico como láctico, continúan vaciando en los vasos sanguíneos locales y aumentan en gran medida la acidez local de la sangre. Este efecto ácido, más otros productos de deterioro de los tejidos isquémicos, provoca una aglutinación local de la sangre, lo que da lugar a diminutos coágulos de sangre y a tapones muy pequeños en los vasos pequeños. Incluso si los vasos no se obstruyen, una mayor tendencia de las células sanguíneas a adherirse entre sí dificulta que la sangre fluya a través de la microvasculatura, dando lugar al término*sangre fangosa*.

Mayor permeabilidad capilar. Después de muchas horas de hipoxia capilar y falta de otros nutrientes, la permeabilidad de los capilares aumenta gradualmente y grandes cantidades de líquido comienzan a penetrar en los tejidos. Este fenómeno disminuye aún más el volumen de sangre, con una consiguiente disminución adicional del gasto cardíaco, lo que hace que el shock sea aún más severo. La hipoxia capilar no aumenta la permeabilidad capilar hasta las últimas etapas del choque prolongado.

Liberación de toxinas por tejido isquémico. Se ha sugerido que el shock hace que los tejidos liberen sustancias tóxicas, como histamina, serotonina y enzimas tisulares, que provocan un mayor deterioro del sistema circulatorio. Los estudios experimentales han demostrado la importancia de al menos una toxina, *endotoxina*, en algunos tipos de conmoción.

Depresión cardíaca causada por endotoxina. *Endotoxina* se libera de los cuerpos de bacterias gramnegativas muertas en los intestinos. La disminución del flujo sanguíneo a los intestinos a menudo provoca una mayor formación y absorción de esta sustancia tóxica. La toxina circulante provoca un aumento del metabolismo celular, a pesar de una nutrición inadecuada de las células, que tiene un efecto específico sobre el músculo cardíaco, provocando*depresión cardiaca*. Las endotoxinas pueden desempeñar un papel importante en algunos tipos de choque, especialmente el choque séptico, que se comenta más adelante en este capítulo.

Deterioro celular generalizado. A medida que el shock se vuelve severo, ocurren muchos signos de deterioro celular generalizado en todo el cuerpo. Un órgano especialmente afectado es el*hígado*, como se ilustra en **Figura 24-5.**. El hígado se ve especialmente afectado principalmente debido a la falta de nutrientes suficientes para mantener la tasa normalmente alta de metabolismo en las células hepáticas, pero también en parte debido a la exposición de las células hepáticas a cualquier toxina vascular u otro factor metabólico anormal que se produzca en el estado de shock.

Entre los efectos celulares dañinos que se sabe que ocurren en la mayoría de los tejidos corporales se encuentran los siguientes:

1. El transporte activo de sodio y potasio a través de la membrana celular está muy disminuido. Como resultado, el sodio y el cloruro se acumulan en las células y el potasio se pierde de las células. Además, las células comienzan a hincharse.

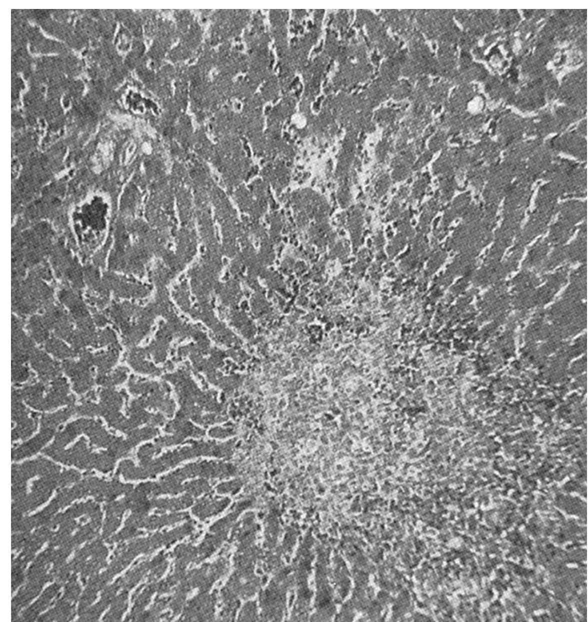


Figura 24-5. Necrosis de la porción central de un lóbulo hepático durante un shock circulatorio severo. *(Cortesía del Dr. JW Crowell.)*

2. La actividad mitocondrial en las células del hígado, así como en muchos otros tejidos del cuerpo, se deprime severamente.
3. Los lisosomas en las células en áreas extensas de tejido comienzan a romperse, con liberación intracelular de *hidrolasas*, que provocan un mayor deterioro intracelular.
4. El metabolismo celular de los nutrientes, como la glucosa, eventualmente se deprime mucho en las últimas etapas del shock. Las acciones de algunas hormonas también están deprimidas, incluida una depresión de casi el 100% de las acciones de la insulina.

Todos estos efectos contribuyen a un mayor deterioro de muchos órganos del cuerpo, incluidos especialmente los siguientes: (1) el *hígado*, con depresión de sus muchas funciones metabólicas y de desintoxicación; (2) el*pulmones*, con eventual desarrollo de edema pulmonar y escasa capacidad para oxigenar la sangre; y (3) el*corazón*, deprimiendo aún más su contractilidad.

Áreas irregulares de necrosis tisular causadas por flujos sanguíneos irregulares en diferentes órganos. No todas las células del cuerpo resultan igualmente dañadas por el choque porque algunos tejidos tienen mejores suministros de sangre que otros. Por ejemplo, las células adyacentes a los extremos arteriales de los capilares reciben una mejor nutrición que las células adyacentes a los extremos venosos de los mismos capilares. Por lo tanto, se producen más deficiencias nutritivas alrededor de los extremos venosos de los capilares que en otros lugares.

Figura 24-5. muestra necrosis en el centro de un lóbulo hepático, la porción del lóbulo que es la última en estar expuesta a la sangre a su paso por los sinusoides hepáticos.

Se producen lesiones puntiformes similares en el músculo cardíaco, aunque aquí no se puede demostrar un patrón repetitivo definido, como el que ocurre en el hígado. Sin embargo, las lesiones cardíacas desempeñan un papel importante en la etapa final irreversible del shock. También se producen lesiones deteriorantes en los riñones, especialmente en el epitelio de los túbulos renales, que provocan insuficiencia renal y, en ocasiones, muerte urémica varios días después. El deterioro de los pulmones también suele provocar dificultad respiratoria y la muerte varios días después, lo que se denomina*síndrome del pulmón de choque*.

Acidosis en estado de shock. Los trastornos metabólicos que ocurren en los tejidos afectados pueden provocar acidosis en todo el cuerpo. Esto se debe a un suministro deficiente de oxígeno a los tejidos, lo que disminuye en gran medida el metabolismo oxidativo de los alimentos. Cuando esto ocurre, las células obtienen la mayor parte de su energía mediante el proceso anaeróbico de glucólisis, que conduce a*exceso de ácido láctico* en la sangre. Además, el flujo sanguíneo deficiente a través de los tejidos impide la eliminación normal del dióxido de carbono. El dióxido de carbono reacciona localmente en las células con agua para formar altas concentraciones de ácido carbónico intracelular, que, a su vez, reacciona con varios químicos tisulares para formar sustancias ácidas intracelulares adicionales. Por tanto, otro efecto de deterioro del shock es la acidosis tisular local y generalizada, lo que conduce a una mayor progresión del shock.

Deterioro por retroalimentación positiva de los tejidos en estado de choque y ciclo vicioso de choque progresivo. Todos los factores que acabamos de comentar que pueden conducir a una mayor progresión del shock son tipos de *retroalimentación positiva*—Es decir, cada aumento en el grado de choque provoca un aumento adicional del choque. Sin embargo, la retroalimentación positiva no conduce necesariamente a un círculo vicioso. El desarrollo de un círculo vicioso depende de la intensidad de la retroalimentación positiva. En grados leves de choque, los mecanismos de retroalimentación negativa de la circulación, incluidos los reflejos simpáticos, el mecanismo inverso de relajación del estrés de los reservorios sanguíneos y la absorción de líquido en la sangre desde los espacios intersticiales, pueden superar fácilmente las influencias de retroalimentación positiva y, por lo tanto, , provocar la recuperación. Sin embargo, en un shock severo, los mecanismos de retroalimentación deteriorante se vuelven cada vez más poderosos, lo que lleva a un deterioro tan rápido de la circulación que todos los sistemas normales de retroalimentación negativa del control circulatorio que actúan juntos no pueden devolver el gasto cardíaco a la normalidad.

Considerando una vez más los principios de la retroalimentación positiva y los círculos viciosos discutidos en Capítulo 1, uno puede entender fácilmente por qué hay un nivel de gasto cardíaco crítico por encima del cual una persona en estado de shock se recupera y por debajo del cual una persona entra en un círculo vicioso de deterioro circulatorio que continúa hasta la muerte.

CHOQUE IRREVERSIBLE

Después de que el shock ha progresado a una cierta etapa, la transfusión o cualquier otro tipo de terapia se vuelve incapaz de salvar la vida de la persona. Entonces se dice que la persona está en el*etapa irreversible de shock*. Irónicamente, incluso en esta etapa irreversible, la terapia puede, en raras ocasiones, devolver la presión arterial e incluso el gasto cardíaco a la normalidad o casi normal durante períodos cortos, pero el sistema circulatorio continúa deteriorándose y la muerte sobreviene en unos pocos minutos más. pocas horas.

Figura 24-6. muestra que la transfusión durante la etapa irreversible a veces puede hacer que el gasto cardíaco (así como la presión arterial) vuelva a ser casi normal. Sin embargo, el gasto cardíaco pronto comienza a caer nuevamente y las transfusiones posteriores tienen cada vez menos efecto. En este momento, se han producido múltiples cambios de deterioro en el corazón.

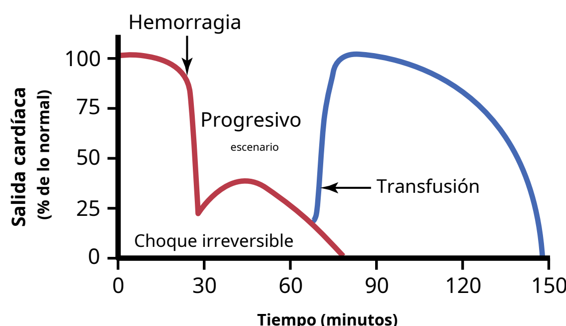


Figura 24-6. Fracaso de la transfusión para prevenir la muerte en shock irreversible.

células musculares que no necesariamente afectan el corazón *inmediato* capacidad para bombear sangre pero, durante un período prolongado, deprime el bombeo del corazón lo suficiente como para causar la muerte. Más allá de cierto punto, se ha producido tanto daño tisular, se han liberado tantas enzimas destructivas en los fluidos corporales, se ha desarrollado tanta acidosis y ahora están en curso tantos otros factores destructivos que incluso un gasto cardíaco normal durante unos minutos no puede revertir el continuo deterioro. Por lo tanto, en un shock severo, eventualmente se llega a una etapa en la que la persona morirá, aunque una terapia vigorosa aún pueda devolver el gasto cardíaco a la normalidad por períodos cortos.

Agotamiento de las reservas celulares de fosfato de alta energía en un choque irreversible. Las reservas de fosfato de alta energía en los tejidos del cuerpo, especialmente en el hígado y el corazón, se reducen en gran medida en un choque severo. Esencialmente todos los*fosfato de creatina* ha sido degradado, y casi todos los *trifosfato de adenosina* se ha degradado a *difosfato de adenosina, monofosfato de adenosina*
y, eventualmente, *adenosina*. Gran parte de esta adenosina luego se difunde fuera de las células hacia la sangre circulante y se convierte en ácido úrico, una sustancia que no puede volver a entrar en las células para reconstituir el sistema de fosfato de adenosina. La nueva adenosina se puede sintetizar a una velocidad de solo alrededor del 2% de la cantidad celular normal por hora, lo que significa que una vez que se agotan las reservas de fosfato de alta energía de las células, es difícil reponerlas.

Por lo tanto, uno de los resultados finales más devastadores en el shock, y el que quizás sea más significativo para el desarrollo del estado final de irreversibilidad, es el agotamiento celular de estos compuestos de alta energía.

CHOQUE HIPOVOLÉMICO CAUSADO POR PÉRDIDA DE PLASMA

La pérdida de plasma del sistema circulatorio, incluso sin pérdida de glóbulos rojos, a veces puede ser lo suficientemente grave como para reducir notablemente el volumen sanguíneo total, provocando un típico shock hipovolémico similar en casi todos los detalles al causado por la hemorragia. La pérdida severa de plasma ocurre en las siguientes condiciones:

1. *Obstrucción intestinal* puede causar un volumen plasmático muy reducido. La distensión del intestino en la obstrucción intestinal bloquea parcialmente el flujo sanguíneo venoso en las paredes intestinales, lo que aumenta la presión capilar intestinal, lo que hace que el líquido se filtre desde los capilares hacia las paredes intestinales y la luz intestinal. Debido a que el líquido perdido tiene un alto contenido de proteínas, el resultado es una reducción de la proteína plasmática sanguínea total, así como una reducción del volumen plasmático.
2. *Quemaduras graves u otras afecciones desnudas de la piel.* causan pérdida de plasma a través de las áreas desnudas de la piel, de modo que el volumen de plasma se reduce notablemente.

El shock hipovolémico que resulta de la pérdida de plasma tiene casi las mismas características que el shock causado por hemorragia, excepto por un factor de complicación adicional: la viscosidad de la sangre aumenta en gran medida como resultado del aumento de la concentración de glóbulos rojos en la sangre restante, y este aumento de la viscosidad exacerba la lentitud del flujo sanguíneo.

La pérdida de líquido de todos los compartimentos de líquidos del cuerpo se denomina *deshidración*; esta condición también puede reducir el volumen sanguíneo y causar un shock hipovolémico similar al que resulta de una hemorragia. Algunas de las causas de este tipo de shock son las siguientes: (1) sudoración excesiva; (2) pérdida de líquidos en caso de diarrea o vómitos graves; (3) pérdida excesiva de líquido por los riñones; (4) ingesta inadecuada de líquidos y electrolitos; o (5) destrucción de las cortezas suprarrenales, con pérdida de secreción de aldosterona y la consiguiente falla de los riñones para reabsorber sodio, cloruro y agua, lo que ocurre en ausencia de la hormona adrenocortical aldosterona.

CHOQUE HIPOVOLÉMICO CAUSADO POR TRAUMA

Una de las causas más comunes de choque circulatorio es el traumatismo corporal. A menudo, el shock es el resultado simplemente de una hemorragia causada por el trauma, pero también puede ocurrir incluso sin hemorragia porque una contusión extensa del cuerpo puede dañar los capilares lo suficiente como para permitir una pérdida excesiva de plasma en los tejidos. Este fenómeno da como resultado un volumen plasmático muy reducido, con el consiguiente choque hipovolémico.

Se han hecho varios intentos para implicar a los factores tóxicos liberados por los tejidos traumatizados como una de las causas del shock después del trauma. Sin embargo, los experimentos de transfusión cruzada con animales normales no han logrado mostrar elementos tóxicos significativos. El shock traumático, por lo tanto, parece resultar principalmente de la hipovolemia, aunque también puede haber un grado moderado de shock neurogénico concomitante causado por la pérdida del tono vasomotor, como se analiza a continuación.

CHOQUE NEUROGÉNICO: MAYOR CAPACIDAD VASCULAR

El choque ocurre ocasionalmente sin pérdida de volumen sanguíneo. En cambio, el*capacidad vascular* aumenta tanto que incluso la cantidad normal de sangre es incapaz de llenar adecuadamente el sistema circulatorio. Una de las principales causas de esta condición es*pérdida repentina del tono vasomotor* en todo el cuerpo, lo que resulta especialmente en una dilatación masiva de las venas. La condición resultante se conoce como *choque neurogénico*.

El papel de la capacidad vascular para ayudar a regular la función circulatoria se discutió en Capítulo 15, donde se observó que un aumento de la capacidad vascular o una disminución del volumen sanguíneo *reduce la presión de llenado sistémica media*, que reduce el retorno venoso al corazón. El retorno venoso disminuido causado por la dilatación vascular se denomina *agrupación venosa* de sangre.

Causas del choque neurogénico. Algunos factores neurogénicos que pueden causar la pérdida del tono vasomotor son los siguientes:

1. *Anestesia general profunda* a menudo deprime el centro vasomotor lo suficiente como para causar parálisis vasomotora, con el consiguiente shock neurogénico.
2. *Anestesia espinal*, especialmente cuando se extiende hasta la médula espinal, bloquea el flujo nervioso simpático del sistema nervioso y puede ser una causa potente de choque neurogénico.
3. *Daño cerebral* es a menudo una causa de parálisis vasomotora. Muchos pacientes que han tenido una conmoción cerebral o una contusión de las regiones basales del cerebro experimentan un profundo shock neurogénico. Además, aunque la isquemia cerebral durante unos minutos casi siempre provoca una estimulación vasomotora extrema y un aumento de la presión arterial, la isquemia prolongada (que dura > 5-10 minutos) puede causar el efecto contrario: inactivación total de las neuronas vasomotoras en el tronco encefálico, con la consecuente disminución de la presión arterial y desarrollo de shock neurogénico severo.

CHOQUE ANAFILACTICO Y CHOQUE DE HISTAMINA

Anafilaxia es una afección alérgica en la que el gasto cardíaco y la presión arterial a menudo disminuyen drásticamente. Esta condición se discute enCapítulo 35. Es el resultado principalmente de una reacción antígeno-anticuerpo que ocurre rápidamente después de que un antígeno al que la persona es sensible ingresa a la circulación. Uno de los principales efectos es provocar la *basófilos* en la sangre y *mástil* células en los tejidos pericapilares para liberar *histamina* o un *sustancia similar a la histamina*. La histamina provoca lo siguiente: (1) un aumento de la capacidad vascular debido a la dilatación venosa, lo que provoca una marcada disminución del retorno venoso; (2) dilatación de las arteriolas, lo que resulta en una presión arterial muy reducida; y (3) una permeabilidad capilar muy aumentada, con una rápida pérdida de líquido y proteínas en los espacios de los tejidos. El efecto neto es una gran reducción del retorno venoso y, a veces, un shock tan grave que la persona puede morir en cuestión de minutos.

La inyección intravenosa de grandes cantidades de histamina provoca un shock de histamina, que tiene características casi idénticas a las del shock anafiláctico.

SHOCK SÉPTICO

Shock séptico se refiere a una infección bacteriana ampliamente diseminada a muchas áreas del cuerpo, la infección se transmite a través de la sangre de un tejido a otro y causa un daño extenso. Hay muchas variedades de shock séptico debido a los muchos tipos de infecciones bacterianas que pueden causarlo y porque la infección en diferentes partes del cuerpo produce diferentes efectos. La mayoría de los casos de choque séptico, sin embargo, son causados por bacterias Gram-positivas, seguidas de bacterias Gram-negativas productoras de endotoxinas.

El choque séptico es extremadamente importante para el médico porque, además del choque cardiogénico, el choque séptico es actualmente la causa más frecuente de muerte relacionada con el choque en el hospital.

Algunas de las causas típicas de shock séptico incluyen las siguientes:

1. Peritonitis causada por la propagación de una infección desde el útero y las trompas de Falopio, a veces como resultado de un aborto instrumental realizado en condiciones no esterilizadas
2. Peritonitis resultante de la rotura del sistema gastrointestinal, a veces causada por enfermedades intestinales o por heridas.
3. Infección corporal generalizada resultante de la propagación de una infección cutánea, como una infección estreptocócica o estafilocócica
4. Infección gangrenosa generalizada resultante específicamente de los bacilos de la gangrena gaseosa, que se disemina primero a través de los tejidos periféricos y finalmente a través de la sangre a los órganos internos, especialmente al hígado.
5. Infección que se propaga a la sangre desde el riñón o el tracto urinario, a menudo causada por bacilos del colon.

Características especiales del choque séptico. Debido a los múltiples tipos de shock séptico, es difícil categorizar esta condición. A menudo se observan las siguientes características:

1. Fiebre alta
2. Vasodilatación a menudo marcada en todo el cuerpo, especialmente en los tejidos infectados.
3. Alto gasto cardíaco en quizás la mitad de los pacientes, causado por dilatación arteriolar en los tejidos infectados y por alta tasa metabólica y vasodilatación en otras partes del cuerpo, como resultado de la estimulación del metabolismo celular por toxinas bacterianas y de una temperatura corporal alta
4. Lodo de la sangre, causado por la aglutinación de los glóbulos rojos en respuesta a la degeneración de los tejidos.
5. Desarrollo de microcoágulos de sangre en áreas extensas del cuerpo, una condición llamada *coagulación intravascular diseminada*; Además, esto hace que los factores de coagulación de la sangre se agoten, por lo que se produce una hemorragia en muchos tejidos, especialmente en la pared intestinal del tracto intestinal.

En las primeras etapas del choque séptico, el paciente generalmente no presenta signos de colapso circulatorio, sino solo signos de infección bacteriana. A medida que la infección se agrava, el sistema circulatorio suele verse afectado debido a la extensión directa de la infección o secundariamente como resultado de las toxinas de las bacterias, con la consiguiente pérdida de plasma hacia los tejidos infectados a través del deterioro de las paredes de los capilares sanguíneos. Finalmente llega un punto en el que el deterioro de la circulación se vuelve progresivo de la misma manera que ocurre la progresión en todos los demás tipos de shock. Las etapas finales del choque séptico no son muy diferentes de las etapas finales del choque hemorrágico, aunque los factores de iniciación son marcadamente diferentes en las dos condiciones.

FISIOLOGÍA DEL TRATAMIENTO EN CHOQUE

TERAPIA DE REEMPLAZO

Transfusión de sangre y plasma. Si una persona sufre un shock causado por una hemorragia, la mejor terapia posible suele ser una transfusión de sangre total. Si el shock es causado por pérdida de plasma, la mejor terapia es la administración de plasma. Cuando la deshidratación es la causa, la administración de una solución de electrolitos adecuada puede corregir el shock.

La sangre completa no siempre está disponible, como en las condiciones del campo de batalla. El plasma generalmente puede sustituir adecuadamente a la sangre completa porque aumenta el volumen sanguíneo y restablece la hemodinámica normal. El plasma no puede restaurar un hematocrito normal, pero el cuerpo por lo general puede soportar una disminución del hematocrito a aproximadamente la mitad de lo normal antes de que se produzcan consecuencias graves si el gasto cardíaco es adecuado. Por lo tanto, en situaciones de emergencia, es razonable utilizar plasma en lugar de sangre total para el tratamiento del shock hemorrágico o de la mayoría de los otros tipos de shock hipovolémico.

A veces, el plasma no está disponible. En estos casos, varios *sustitutos del plasma* se han desarrollado que realizan casi exactamente las mismas funciones hemodinámicas que el plasma. Uno de estos sustitutos es la solución de dextrano.

Solución de dextrano como sustituto del plasma. El requisito principal de un sustituto de plasma verdaderamente eficaz es que permanezca en el sistema circulatorio, es decir, no se filtre a través de los poros capilares hacia los espacios de los tejidos. Además, la solución no debe ser tóxica y debe contener los electrolitos adecuados para prevenir el trastorno de los electrolitos del líquido extracelular del cuerpo en la administración.

Para permanecer en la circulación, el sustituto de plasma debe contener alguna sustancia que tenga un tamaño molecular suficientemente grande para ejercer presión osmótica coloide. Una sustancia desarrollada para este propósito es*dextrano,* un gran polímero polisacárido de glucosa. Los dextranos de tamaño molecular apropiado no atraviesan los poros capilares y, por lo tanto, pueden reemplazar a las proteínas plasmáticas como agentes osmóticos coloides.

Se han observado pocas reacciones tóxicas cuando se usa dextrano purificado para proporcionar presión osmótica coloide; por lo tanto, las soluciones que contienen esta sustancia se han utilizado como sustituto del plasma en la terapia de reemplazo de líquidos.

TRATAMIENTO DEL CHOQUE NEUROGÉNICO Y ANAFILÁCTICO CON MEDICAMENTOS SIMPATOMIMÉTICOS

A *fármaco simpaticomimético* es una droga que imita la estimulación simpática. Estos medicamentos incluyen *norepinefrina, epinefrina,* y una gran cantidad de medicamentos de acción prolongada que tienen los mismos efectos básicos que la epinefrina y la norepinefrina.

En dos tipos de shock, los fármacos simpaticomiméticos han demostrado ser especialmente beneficiosos. El primero de estos es*choque neurogénico*, en el que el sistema nervioso simpático está gravemente deprimido. Administrar un simpaticomimético la droga ocupa el lugar de las acciones simpáticas disminuidas y, a menudo, puede restaurar la función circulatoria completa.

El segundo tipo de shock en el que los fármacos simpaticomiméticos son valiosos es *choque anafiláctico*, en el que el exceso de histamina juega un papel destacado. Los fármacos simpaticomiméticos tienen un efecto vasoconstrictor que se opone al efecto vasodilatador de la histamina. Por lo tanto, la epinefrina, la noradrenalina u otros fármacos simpaticomiméticos a menudo salvan vidas.

Los fármacos simpaticomiméticos no han demostrado ser muy valiosos en el shock hemorrágico. La razón es que en este tipo de choque, el sistema nervioso simpático casi siempre se activa al máximo por los reflejos circulatorios; Hay tanta noradrenalina y epinefrina circulando en la sangre que los fármacos simpaticomiméticos no tienen prácticamente ningún efecto beneficioso adicional.

OTRA TERAPIA

Tratamiento por la posición de cabeza abajo. Cuando la presión desciende demasiado en la mayoría de los tipos de choque, especialmente en el choque hemorrágico y neurogénico, colocar al paciente con la cabeza al menos 30 centímetros más baja que los pies ayuda a promover el retorno venoso, aumentando así también el gasto cardíaco. Esta posición con la cabeza hacia abajo es el primer paso esencial en el tratamiento de muchos tipos de shock.

Terapia de oxigeno. Debido a que un efecto deletéreo importante de la mayoría de los tipos de choque es el suministro de oxígeno demasiado pequeño a los tejidos, proporcionar oxígeno al paciente para respirar puede ser beneficioso en algunos casos. Sin embargo, esta intervención con frecuencia es mucho menos beneficiosa de lo que cabría esperar porque el problema en la mayoría de los tipos de shock no es la oxigenación inadecuada de la sangre por los pulmones, sino el transporte inadecuado de la sangre después de que se oxigena.

Tratamiento con glucocorticoides. Glucocorticoides Las hormonas de la corteza suprarrenal que controlan el metabolismo de la glucosa se administran con frecuencia a pacientes en estado de choque severo por varias razones: (1) los experimentos han demostrado empíricamente que los glucocorticoides con frecuencia aumentan la fuerza del corazón en las últimas etapas del choque; (2) los glucocorticoides estabilizan los lisosomas en las células de los tejidos y por lo tanto previenen la liberación de enzimas lisosomales en el citoplasma de las células, evitando así el deterioro de esta fuente; y (3) los glucocorticoides pueden ayudar en el metabolismo de la glucosa por las células severamente dañadas.

DETENCIÓN CIRCULATORIA

Una condición estrechamente relacionada con el shock circulatorio es el paro circulatorio, en el que todo el flujo sanguíneo se detiene. Esta condición puede ocurrir, por ejemplo, como resultado de*paro cardiaco* o *La fibrilación ventricular*.

La fibrilación ventricular generalmente se puede detener mediante un fuerte electrochoque del corazón, cuyos principios básicos se describen en Capítulo 13.

En el caso de un paro cardíaco completo, a veces se puede restaurar un ritmo cardíaco normal aplicando inmediatamente procedimientos de reanimación cardiopulmonar mientras que al mismo tiempo se suministra a los pulmones del paciente cantidades adecuadas de oxígeno ventilatorio.

Efecto del paro circulatorio en el cerebro

Un desafío especial en el paro circulatorio es prevenir los efectos perjudiciales del paro en el cerebro. En general, más de 5 a 8 minutos de paro circulatorio total pueden causar al menos algún grado de daño cerebral permanente en más de la mitad de los pacientes. El paro circulatorio de hasta 10 a 15 minutos casi siempre destruye de forma permanente cantidades significativas de capacidad mental.

Durante muchos años se pensó que este efecto perjudicial sobre el cerebro era causado por la hipoxia cerebral aguda que se produce durante la parada circulatoria. Sin embargo, los experimentos han demostrado que si se evita que se produzcan coágulos de sangre en los vasos sanguíneos del cerebro, esto también evitará gran parte del deterioro temprano del cerebro durante la parada circulatoria. Por ejemplo, en experimentos con animales, toda la sangre se extrajo de los vasos sanguíneos del animal al comienzo del paro circulatorio y luego se reemplazó al final del paro circulatorio para que no pudiera ocurrir coagulación sanguínea intravascular. En este experimento, el cerebro generalmente pudo resistir hasta 30 minutos de paro circulatorio sin daño cerebral permanente. También,

Bibliografía

Angus DC, van der Poll T: Sepsis severa y shock séptico. N Engl J Med 369: 840, 2013.

Buckley MS, Barletta JF, Smithburger PL, Radosevich JJ, Kane-Gill SL: El vasopresor de catecolaminas apoya las estrategias de conservación en el choque vasodilatador. Farmacoterapia 39: 382, 2019.

Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A: sepsis y shock séptico. Lancet 392: 75, 2018.

Cannon JW: Choque hemorrágico. N Engl J Med 378: 370, 2018. Crowell JW, Smith EE: Déficit de oxígeno y choque hemorrágico irreversible. Am J Physiol 206: 313, 1964.

Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM: El desarrollo de la inflamación alérgica. Nature 454: 445, 2008.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Fisiología circulatoria: gasto cardíaco y su regulación. Filadelfia: WB Saunders, 1973. Huet O, Chin-Dusting JP: Choque séptico: búsqueda desesperada de tratamiento. Clin Sci (Lond) 126: 31, 2014.

Hunt BJ: Sangrado y coagulopatías en cuidados intensivos. N Engl J Med 370: 847, 2014.

Kar B, Basra SS, Shah NR, Loyalka P: Soporte circulatorio percutáneo en el shock cardiogénico: puente intervencionista hacia la recuperación. Circulación 125: 1809, 2012.

Lieberman PL: Reconocimiento y tratamiento de primera línea de la anafilaxia. Am J Med 127 (1 supl.): S6, 2014.

Myburgh JA, Mythen MG: Fluidos de reanimación. N Engl J Med 369: 1243, 2013.

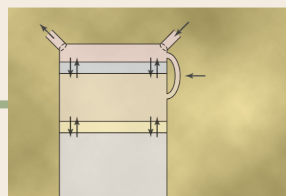
Nakamura T, Murata T: Regulación de la permeabilidad vascular en la anafilaxia. Br J Pharmacol 175: 2538, 2018.

Prescott HC, Angus DC: Mejora de la recuperación de la sepsis: una revisión. JAMA 319: 62, 2018.

Reynolds HR, Hochman J: Choque cardiogénico: conceptos actuales y mejora de los resultados. Circulación 117: 686, 2008.

Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J: síndrome de fuga capilar: etiologías, fisiopatología y tratamiento. Kidney Int 92:37, 2017.

Simons FE, Sheikh A: Anafilaxia: el episodio agudo y más allá. BMJ, 12 de febrero de 2013; 346: f602. doi: 10.1136 / bmj.f602.



CAPÍTULO 2 5

UN ITV

Regulación de los compartimentos de líquidos corporales: extracelular y fluidos intracelulares; Edema

El mantenimiento de un volumen relativamente constante y una composición estable de los fluidos corporales es esencial para la homeostasis. Algunos de los problemas más comunes e importantes de la medicina clínica surgen debido a anomalías en los sistemas de control que mantienen esta relativa constancia de los fluidos corporales. En este capítulo y en los siguientes sobre los riñones, analizamos la regulación general del volumen de líquido corporal, los componentes del líquido extracelular, el equilibrio ácido-base y el control del intercambio de líquidos entre los compartimentos extracelular e intracelular.

LA ENTRADA Y SALIDA DE FLUIDO SE EQUILIBRAN DURANTE CONDICIONES DE ESTADO ESTACIONARIO

La relativa constancia de los fluidos corporales es notable, porque existe un intercambio continuo de fluidos y solutos con el medio externo, así como dentro de los diferentes compartimentos corporales. Por ejemplo, el líquido que se agrega al cuerpo es muy variable y debe combinarse cuidadosamente con una salida igual de agua del cuerpo para evitar que los volúmenes de líquidos corporales aumenten o disminuyan.

CONSUMO DIARIO DE AGUA

El agua se agrega al cuerpo por dos fuentes principales: (1) se ingiere en forma de líquidos o agua en los alimentos, que juntos normalmente agregan alrededor de 2100 ml / día a los fluidos corporales; y (2) se sintetiza en el cuerpo por oxidación de carbohidratos, agregando alrededor de 200 ml / día. Estos mecanismos proporcionan una ingesta total de agua de aproximadamente 2300 ml / día (**Tabla 25-1**). Sin embargo, la ingesta de agua es muy variable entre diferentes personas e incluso dentro de la misma persona en diferentes días, dependiendo del clima, los hábitos y el nivel de actividad física.

PÉRDIDA DIARIA DE AGUA CORPORAL

Pérdida de agua insensible. Algunas pérdidas de agua no se pueden regular con precisión. Por ejemplo, los seres humanos experimentan una pérdida continua de agua por evaporación del tracto respiratorio y difusión a través de la piel, que en conjunto representan alrededor de 700 ml / día de pérdida de agua en condiciones normales. Esta pérdida se denomina*pérdida de agua insensible* porque nosotros no somos conscientes de ello, a pesar de que ocurre continuamente en todas las personas vivas.

La pérdida insensible de agua a través de la piel ocurre independientemente de la sudoración y está presente incluso en personas que nacen sin glándulas sudoríparas; la pérdida media de agua por difusión a través de la piel es de unos 300 a 400 ml / día. Esta pérdida es minimizada por la capa cornificada de la piel, llena de colesterol, que proporciona una barrera contra la pérdida excesiva por difusión. Cuando la capa cornificada se desnuda, como ocurre con las quemaduras extensas, la tasa de evaporación puede aumentar hasta 10 veces, de 3 a 5 L / día. Por esta razón, las personas con quemaduras deben recibir grandes cantidades de líquido, generalmente por vía intravenosa, para equilibrar la pérdida de líquido.

La pérdida de agua insensible a través del tracto respiratorio normalmente promedia alrededor de 300 a 400 ml / día. A medida que el aire ingresa al tracto respiratorio, se satura con humedad a una presión de vapor de aproximadamente 47 mmHg antes de ser expulsado. Debido a que la presión de vapor del aire inspirado suele ser inferior a 47 mm Hg, el agua se pierde continuamente a través de los pulmones con la respiración. En clima frío, la presión de vapor atmosférico disminuye a casi 0, lo que provoca una pérdida aún mayor de agua de los pulmones a medida que disminuye la temperatura. Este proceso explica la sensación de sequedad en las vías respiratorias en climas fríos.

Pérdida de líquido en el sudor. La cantidad de agua que se pierde al sudar es muy variable, dependiendo de la actividad física y la temperatura ambiental. El volumen de sudor normalmente es de aproximadamente 100 ml / día, pero en climas muy calurosos o durante el ejercicio intenso, la pérdida de líquido en el sudor aumenta ocasionalmente a 1 a 2 L / hora. Esta pérdida de líquidos agotaría rápidamente los líquidos corporales si la ingesta no se incrementara también activando el mecanismo de la sed, como se analiza enCapítulo 29.

Pérdida de agua en las heces. Normalmente sólo se pierde una pequeña cantidad de agua (100 ml / día) en las heces. Esta pérdida puede aumentar a varios litros al día en personas con diarrea severa. Por lo tanto, la diarrea grave puede poner en peligro la vida si no se corrige en unos pocos días.

Pérdida de agua por los riñones. La pérdida de agua restante del cuerpo se produce en la orina excretada por los riñones. Múltiples mecanismos controlan la tasa de excreción de orina.

Tabla 25-1 Ingesta y Salida de Agua Diarias (ml / día)

Admisión o Salida	Normal	Prolongado Ejercicio pesado
Consumo		
Líquidos ingeridos	2100	?
Del metabolismo	200	200
Ingesta total	2300	?
Producción		
Insensible: piel	350	350
Insensible: pulmones	350	650
Sudor	100	5000
Heces	100	100
Orina	1400	500
Salida total	2300	6600

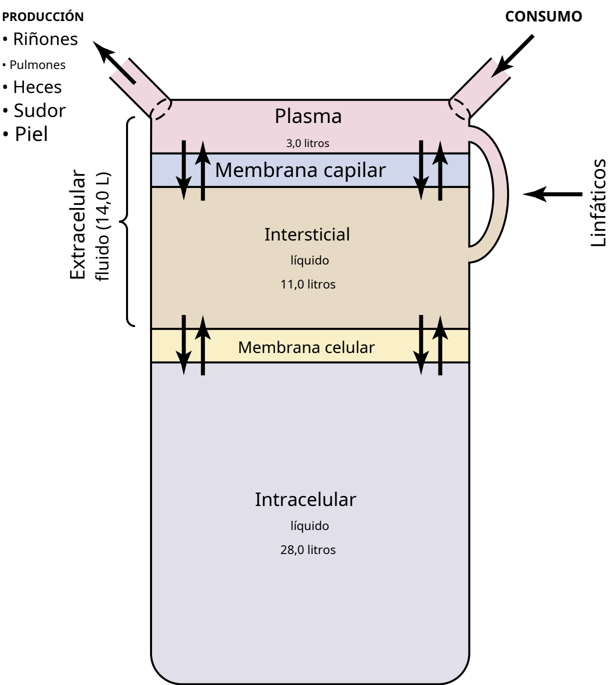


Figura 25-1. Resumen de la regulación de los fluidos corporales, incluidos los principales compartimentos de fluidos corporales y las membranas que separan estos compartimentos. Los valores mostrados son para un hombre promedio de 70 kg.

El medio más importante por el cual el cuerpo mantiene el equilibrio entre la ingesta y la producción de agua, así como un equilibrio entre la ingesta y la producción de la mayoría de los electrolitos en el cuerpo, es controlando la velocidad a la que los riñones excretan estas sustancias. Por ejemplo, el volumen de orina puede ser tan bajo como 0.5 L / día en una persona deshidratada o tan alto como 20 L / día en una persona que ha estado bebiendo enormes cantidades de agua.

Esta variabilidad de la ingesta también es válida para la mayoría de los electrolitos del cuerpo, como el sodio, el cloruro y el potasio. En algunas personas, la ingesta de sodio puede ser tan baja como 20 mEq / día, mientras que en otras, la ingesta de sodio puede ser tan alta como 300 a 500 mEq / día. Los riñones tienen la tarea de ajustar la tasa de excreción de agua y electrolitos para que coincida con la ingesta de estas sustancias con precisión, así como compensar las pérdidas excesivas de líquidos y electrolitos que ocurren en ciertos estados patológicos. EnCapítulos 26 al 32, discutimos los mecanismos que permiten a los riñones realizar estas notables tareas.

COMPARTIMENTOS DE LÍQUIDO CORPORAL

El fluido corporal total se distribuye principalmente entre dos compartimentos, el *Fluido extracelular* y el *fluido intracelular* (**Figura 25-1**). El líquido extracelular se divide en*líquido intersticial* y la sangre *plasma*.

Hay otro pequeño compartimento de líquido que se conoce como *fluido transcelular*. Este compartimento incluye líquido en los espacios sinovial, peritoneal, pericárdico e intraocular, así como el líquido cefalorraquídeo; se suele considerar un tipo especializado de líquido extracelular, aunque en algunos casos su composición puede diferir notablemente de la del plasma o del líquido intersticial. Todos los fluidos transcelulares juntos constituyen alrededor de 1 a 2 litros.

En un hombre adulto de 70 kg, el agua corporal total es aproximadamente el 60% del peso corporal, o aproximadamente 42 litros. Este porcentaje depende de la edad, el sexo y el grado de obesidad. A medida que una persona envejece, el porcentaje de peso corporal total que es líquido disminuye gradualmente. Esta disminución se debe en parte a el hecho de que el envejecimiento suele estar asociado con un mayor porcentaje del peso corporal que es grasa, lo que disminuye el porcentaje de agua en el cuerpo.

Debido a que las mujeres normalmente tienen un mayor porcentaje de grasa corporal en comparación con los hombres, su agua corporal total promedia alrededor del 50% del peso corporal. En los bebés prematuros y recién nacidos, el agua corporal total oscila entre el 70% y el 75% del peso corporal. Por lo tanto, al hablar de los compartimentos medios de fluidos corporales, debemos darnos cuenta de que existen variaciones, dependiendo de la edad, el sexo y el porcentaje de grasa corporal.

En muchos otros países, el peso corporal medio (y la masa grasa) ha aumentado rápidamente durante los últimos 30 años. El peso corporal promedio de los hombres adultos mayores de 20 años en los Estados Unidos se estima en aproximadamente 88,8 kg (~196 libras), y para las mujeres adultas es de 77,4 kg (~170 libras). Por lo tanto, los datos discutidos para un hombre promedio de 70 kg en este y otros capítulos deberían ajustarse en consecuencia al considerar los compartimentos de fluidos corporales en la mayoría de las personas.

COMPARTIMENTO DE FLUIDO INTRACELULAR

Aproximadamente 28 de los 42 litros de líquido en el cuerpo están dentro de los billones de células y se denominan colectivamente el *fluido intracelular*. Por lo tanto, el líquido intracelular constituye aproximadamente el 40% del peso corporal total en una persona "promedio".

El fluido de cada célula contiene su mezcla individual de diferentes componentes, pero las concentraciones de estas sustancias son similares de una célula a otra. De hecho, la composición de los fluidos celulares es notablemente similar, incluso en diferentes animales, que van desde los más primitivos

microorganismos a los seres humanos. Por esta razón, el líquido intracelular de todas las diferentes células juntas se considera que es un gran compartimento de líquido.

COMPARTIMENTO DE FLUIDO EXTRACELULAR

Todos los fluidos fuera de las células se denominan colectivamente *Fluido extracelular*. Juntos, estos fluidos representan aproximadamente el 20% del peso corporal, o aproximadamente 14 litros en un hombre de 70 kg. Los dos compartimentos más grandes del líquido extracelular son los*líquido intersticial*, que constituye más de las tres cuartas partes (11 litros) del líquido extracelular, y el *plasma*, que constituye casi una cuarta parte del líquido extracelular, o aproximadamente 3 litros. El plasma es la parte no celular de la sangre; intercambia sustancias continuamente con el líquido intersticial a través de los poros de las membranas capilares. Estos poros son muy permeables a casi todos los solutos del líquido extracelular, excepto a las proteínas. Por lo tanto, los fluidos extracelulares se mezclan constantemente, por lo que el plasma y los fluidos intersticiales tienen aproximadamente la misma composición, excepto las proteínas, que tienen una mayor concentración en el plasma.

VOLUMEN DE SANGRE

La sangre contiene líquido extracelular (el líquido en el plasma) y líquido intracelular (el líquido en los glóbulos rojos). Sin embargo, la sangre se considera un compartimento de líquido separado porque está contenida en una cámara propia, el sistema circulatorio. El volumen de sangre es especialmente importante en el control de la dinámica cardiovascular.

El volumen de sangre promedio de los adultos es aproximadamente el 7% del peso corporal, o aproximadamente 5 litros. Aproximadamente el 60% de la sangre es plasma y el 40% son glóbulos rojos, pero estos porcentajes pueden variar considerablemente en diferentes personas, dependiendo del sexo, el peso y otros factores.

Hematocrito (volumen concentrado de glóbulos rojos). El hematocrito es la fracción de la sangre compuesta por glóbulos rojos, según se determina centrifugando la sangre en un tubo de hematocrito hasta que las células se apiñen firmemente en el fondo del tubo. Debido a que la centrífuga no empaqueta completamente los glóbulos rojos juntos, aproximadamente del 3% al 4% del plasma permanece atrapado entre las células, y el hematocrito verdadero es solo aproximadamente el 96% del hematocrito medido.

En los hombres, el hematocrito medido normalmente es de aproximadamente 0,40, y en las mujeres, aproximadamente 0,36. En personas con severa *anemia*, el hematocrito puede caer tan bajo como 0,10, un valor que es apenas suficiente para mantener la vida. Por el contrario, en personas con algunas afecciones, se produce una producción excesiva de glóbulos rojos, lo que resulta en*policitemia*. En estas personas, el hematocrito puede elevarse a 0,65.

COMPONENTES DE FLUIDOS EXTRACELULARES E INTRACELULARES

Comparaciones de la composición del líquido extracelular, incluido el plasma y el líquido intersticial, y la

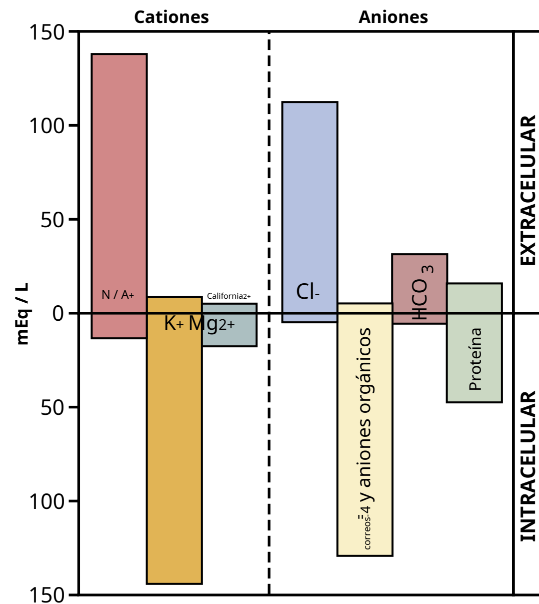


Figura 25-2. Principales cationes y aniones de los fluidos intracelulares y extracelulares. Las concentraciones de Ca^{2+} y Mg^{2+} representan la suma de estos dos iones. Las concentraciones mostradas representan el total de iones libres e iones complejados.

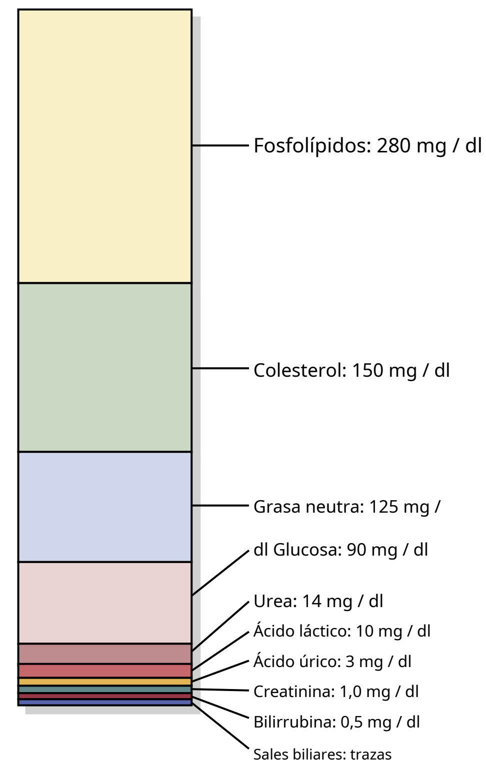


Figura 25-3. No electrolitos del plasma.

líquido intracelular se muestran en **Figuras 25-2** y **25-3** y en **Cuadro 25-2**.

Composición iónica similar de plasma y líquido intersticial

Debido a que el plasma y el líquido intersticial están separados solo por membranas capilares altamente permeables, su

Cuadro 25-2 Sustancias osmolares en extracelulares y Fluidos intracelulares

Sustancia	Plasma (mOsm / L H_2O)	Intersticial (mOsm / L H_2O)	Intracelular (mOsm / L H_2O)
N / A^+	142	139	14
K^+	4.2	4.0	140
California^{2+}	1.3	1.2	0
Mg^{2+}	0,8	0,7	20
Cl^-	106	108	4
HCO_3	24	28,3	10
HPO_4^-, H_2correos$_4^-$	2	2	11
ASI QUE$_4$ -	0,5	0,5	1
Fosfocreatina			45
Carnosina			14
Aminoácidos	2	2	8
Creatina	0,2	0,2	9
Lactato	1.2	1.2	1,5
Adenosina trifosfato			5
Hexosa monofosfato			3,7
Glucosa	5,6	5,6	
Proteína	1.2	0,2	4
Urea	4	4	4
Otros	4.8	3.9	10
Total mOsm / L	299,8	300,8	301.2
Osmolar corregido actividad (mOsm / L)	282.0	281,0	281,0
Osmótico total presión a 37 ° C (98,6 ° F) (mm Hg)	5441	5423	5423

la composición iónica es similar. La diferencia más importante entre estos dos compartimentos es la mayor concentración de proteína en el plasma; Debido a que los capilares tienen una baja permeabilidad a las proteínas plasmáticas, solo se filtran pequeñas cantidades de proteínas hacia los espacios intersticiales en la mayoría de los tejidos.

Por el *Efecto Donnan*, la concentración de iones cargados positivamente (cationes) es ligeramente mayor (~2%) en plasma que en líquido intersticial. Las proteínas plasmáticas tienen una carga neta negativa y, por lo tanto, tienden a unirse a cationes como los iones sodio y potasio, por lo que retienen cantidades adicionales de estos cationes en el plasma, junto con las proteínas plasmáticas. Por el contrario, los iones cargados negativamente (aniones) tienden a tener una concentración ligeramente mayor en el líquido intersticial en comparación con el plasma porque las cargas negativas de las proteínas plasmáticas repelen los aniones cargados negativamente. Sin embargo, a efectos prácticos, se considera que las concentraciones de iones en el líquido intersticial y el plasma son aproximadamente iguales.

Refiriéndose de nuevo a **Figura 25-2**, se puede ver que el líquido extracelular, incluido el plasma y el intersticial

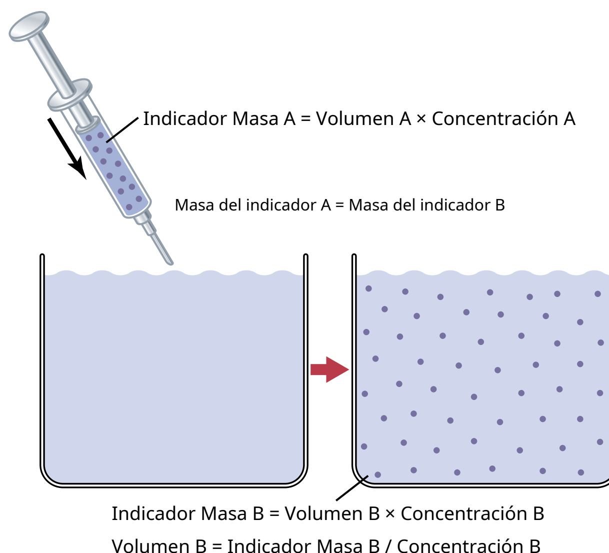


Figura 25-4. Método de dilución del indicador para medir volúmenes de fluidos.

líquido, contiene grandes cantidades de iones de sodio y cloruro y cantidades razonablemente grandes de iones de bicarbonato, pero solo pequeñas cantidades de iones de potasio, calcio, magnesio, fosfato y ácido orgánico. La composición del líquido extracelular está cuidadosamente regulada por varios mecanismos, pero especialmente por los riñones, como se comenta más adelante. Esta regulación permite que las células permanezcan continuamente bañadas en un líquido que contiene la concentración adecuada de electrolitos y nutrientes para una función celular óptima.

COMPONENTES DE LÍQUIDOS INTRACELULARES

El líquido intracelular está separado del líquido extracelular por una membrana celular que es muy permeable al agua pero no a la mayoría de los electrolitos del cuerpo. A diferencia del líquido extracelular, el líquido intracelular contiene sólo pequeñas cantidades de iones de sodio y cloruro y casi no contiene iones de calcio. En cambio, contiene grandes cantidades de iones de potasio y fosfato más cantidades moderadas de iones de magnesio y sulfato, todos los cuales tienen bajas concentraciones en el líquido extracelular. Además, las células contienen grandes cantidades de proteínas, casi cuatro veces más que en el plasma.

MEDICIÓN DE LOS VOLÚMENES DEL COMPARTIMENTO DE LÍQUIDO CORPORAL

PRINCIPIO INDICADOR-DILUCIÓN

El volumen de un compartimento de líquido en el cuerpo se puede medir colocando una sustancia indicadora en el compartimento, lo que permite que se disperse uniformemente por todo el líquido del compartimento y luego analizando hasta qué punto la sustancia se diluye. **Figura 25-4.** muestra esto *método de dilución del indicador* de medir el volumen de un compartimento de fluidos. Este método se basa en el principio de conservación de la masa, lo que significa que la masa total de una sustancia después de la dispersión en el fluido

compartimento será la misma que la masa total inyectada en el compartimento.

En el ejemplo que se muestra en **Figura 25-4.**, una pequeña cantidad de tinte u otra sustancia contenida en la jeringa se inyecta en una cámara, y se deja que la sustancia se disperse por toda la cámara hasta que se mezcle en concentraciones iguales en todas las áreas. Luego se extrae una muestra de fluido que contiene la sustancia dispersa y se analiza la concentración químicamente, fotoeléctricamente o por otros medios. Si ninguna sustancia se escapa del compartimento, la masa total de sustancia en el compartimento (Volumen B × Concentración B) será igual a la masa total de la sustancia inyectada (Volumen A × Concentración A). Mediante una simple reordenación de la ecuación, se puede calcular el volumen desconocido de la cámara B de la siguiente manera:

$$\text{VolumenB} = \frac{\text{Volumen A} \times \text{Concentración A}}{\text{ConcentraciónB}}$$

Para este cálculo, es necesario saber lo siguiente: (1) la cantidad total de sustancia inyectada en la cámara (el numerador de la ecuación); y (2) la concentración del fluido en la cámara después de que la sustancia se ha dispersado (el denominador).

Por ejemplo, si 1 mililitro de una solución que contiene 10 mg / ml de tinte se dispersa en la cámara B, y la concentración final en la cámara es 0.01 mg / ml de fluido, el volumen desconocido de la cámara se puede calcular de la siguiente manera:

$$\text{VolumenB} = \frac{1\ \text{ml} \times 10\ \text{mg / ml}}{0{,}01\ \text{mg / ml}} = 1000\text{ml}$$

Este método se puede utilizar para medir el volumen de prácticamente cualquier compartimento del cuerpo siempre que ocurra lo siguiente: (1) el indicador se dispersa *igualmente* en todo el compartimento; (2) el indicador se dispersa *solamente* en el compartimento que se está midiendo; y (3) el indicador es *no metabolizado ni excretado*. Si el indicador se metaboliza o se excreta, se debe corregir la pérdida del indicador del cuerpo. Se pueden usar varias sustancias para medir el volumen de cada uno de los diferentes fluidos corporales.

DETERMINACIÓN DE VOLÚMENES DE COMPARTIMENTOS DE LÍQUIDOS CORPORALES ESPECÍFICOS

Medición del agua corporal total. Agua radiactiva (tritio, ^3H_2O) o agua pesada (deuterio, ^2H_2O) se puede utilizar para medir el agua corporal total. Estas formas de agua mezclar con el agua corporal total unas pocas horas después de inyectarse en la sangre, y el principio de dilución se puede utilizar para calcular el agua corporal total (**Cuadro 25-3**). Otra sustancia que se ha utilizado para medir el agua corporal total es *antipirina*, que es muy soluble en lípidos, penetra rápidamente en las membranas celulares y se distribuye uniformemente por los compartimentos intracelulares y extracelulares.

Cuadro 25-3 Medición de los volúmenes de líquidos corporales

Volumen	Indicadores
Agua corporal total	^3H_2Oh ^2H_2O, antipirina
Fluido extracelular	^{22}N / A, ^{125}I-iotalamato, tiosulfato, inulina
Líquido intracelular	(Calculado como volumen de líquido extracelular de agua corporal total)
Volumen de plasma	^{125}I-albúmina, colorante azul de Evans (T-1824)
Volumen de sangre	^{51}Glóbulos rojos marcados con Cr, o calculados como volumen de sangre = volumen de plasma / (1 - hematocrito)
Líquido intersticial	Calculado como volumen de líquido extracelular - volumen plasmático

Medición del volumen de líquido extracelular. El vol-
El volumen de líquido extracelular se puede estimar utilizando cualquiera de varias sustancias que se dispersan en el plasma y el líquido intersticial pero que no penetran fácilmente en la membrana celular. Estos incluyen sodio radiactivo, cloruro radiactivo, iotalamato radiactivo, ion tiosulfato e inulina. Cuando cualquiera de estas sustancias se inyecta en la sangre, generalmente se dispersa casi por completo por todo el líquido extracelular en 30 a 60 minutos. Sin embargo, algunas de estas sustancias, como el sodio radiactivo, pueden difundirse en las células en pequeñas cantidades. Por tanto, se habla con frecuencia de la *espacio de sodio* o *espacio de inulina* en lugar de llamar a la medición el verdadero volumen de líquido extracelular.

Cálculo del volumen intracelular. El volumen intracelular no se puede medir directamente. Sin embargo, se puede calcular de la siguiente manera:

Volumen intracelular
= Agua corporal actual - Volumen extracelular

Medición del volumen de plasma. El volumen plasmático se puede medir utilizando una sustancia que no atraviesa fácilmente las membranas capilares pero que permanece en el sistema vascular después de la inyección. Una de las sustancias más utilizadas para medir el volumen plasmático es la albúmina sérica marcada con yodo radiactivo (^{125}I-albúmina) o con un colorante que se une con avidez a las proteínas plasmáticas, como *Tinte azul evans* (también llamado *Dónde comprar el 1824*).

Cálculo del volumen de líquido intersticial. El volumen de líquido intersticial no se puede medir directamente, pero se puede calcular de la siguiente manera:

Interstitial fluid volummi
= Extracellular fluid volume - Volumen de plasma

Medición del volumen sanguíneo. Si uno mide el *hematocrito* (la fracción del volumen de sangre total compuesta por células) y el volumen de plasma utilizando los métodos descritos anteriormente, el volumen de sangre también se puede calcular utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Volumen total de sangre} = \frac{\text{Volumen de plasma}}{1 - \text{Hematocrito}}$$

Por ejemplo, si el volumen de plasma es de 3 litros y el hematocrito es de 0,40, el volumen de sangre total se calcularía de la siguiente manera:

$$\frac{3 \text{ litros}}{1 - 0{,}4} = 5 \text{ litros}$$

Otra forma de medir el volumen de sangre es inyectar en la circulación glóbulos rojos que han sido etiquetados con material radioactivo. Después de que estos se mezclan en la circulación, se puede medir la radiactividad de una muestra de sangre mixta y se puede calcular el volumen de sangre total utilizando el principio de dilución del indicador. Una sustancia que se puede utilizar para marcar los glóbulos rojos es el cromo radiactivo (^{51}Cr), que se une estrechamente a los glóbulos rojos.

INTERCAMBIO DE FLUIDOS Y EQUILIBRIO OSMÓTICO ENTRE FLUIDO INTRACELULAR Y EXTRACELULAR

Un problema frecuente en el tratamiento de pacientes gravemente enfermos es el mantenimiento de líquidos adecuados en uno o en ambos compartimentos intracelulares y extracelulares. Como se discutió en Capítulo 16 y más adelante en este capítulo, las cantidades relativas de líquido extracelular distribuidas entre el plasma y los espacios intersticiales están determinadas principalmente por el equilibrio de las fuerzas hidrostáticas y osmóticas coloides a través de las membranas capilares.

La distribución de líquido entre los compartimentos intracelular y extracelular, por el contrario, está determinada principalmente por el efecto osmótico de solutos más pequeños, especialmente sodio, cloruro y otros electrolitos, que actúan a través de la membrana celular. La razón de esto es que las membranas celulares son muy permeables al agua pero relativamente impermeables incluso a iones pequeños como el sodio y el cloruro. Por lo tanto, el agua se mueve rápidamente a través de la membrana celular y el líquido intracelular permanece isotónico con el líquido extracelular.

En la siguiente sección, discutimos las interrelaciones entre los volúmenes de líquido intracelular y extracelular y los factores osmóticos que pueden causar cambios de líquido entre estos dos compartimentos.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE ÓSMOSIS Y PRESIÓN OSMÓTICA

Los principios básicos de la ósmosis y la presión osmótica se presentaron en Capítulo 4. Por lo tanto, revisamos aquí solo los aspectos más importantes de estos principios que se aplican a la regulación del volumen.

Debido a que las membranas celulares son relativamente impermeables a la mayoría de los solutos pero son altamente permeables al agua (es decir, son selectivamente permeables), siempre que hay una mayor concentración de soluto en un lado de la membrana celular, el agua se difunde a través de la membrana hacia la región de mayor concentración de soluto. Por lo tanto, si se agrega un soluto como el cloruro de sodio al líquido extracelular, el agua se difunde rápidamente desde las células a través de las membranas celulares en el líquido extracelular hasta que la concentración de agua en ambos lados de la membrana sea igual. Por el contrario, si un soluto como el cloruro de sodio se elimina del líquido extracelular, el agua se difunde desde el líquido extracelular a través de las membranas celulares y hacia el interior de las células.

Osmolalidad y osmolaridad. La concentración osmolal de una solución se llama *osmolalidad* cuando la concentración se expresa como *osmoles por kilogramo de agua*; se llama *osmolaridad* cuando se expresa como *osmoles por litro de solución*. En soluciones diluidas como los fluidos corporales, estos dos términos pueden usarse casi como sinónimos porque las diferencias son pequeñas. La mayoría de los cálculos utilizados clínicamente y los cálculos expresados en los siguientes capítulos se basan en las osmolaridades más que en las osmolalidades.

Cálculo de la osmolaridad y presión osmótica de una solución. Usando la ley de van't Hoff, se puede calcular la presión osmótica potencial de una solución, asumiendo que la membrana celular es impermeable al soluto. Por ejemplo, la presión osmótica de una solución de cloruro de sodio al 0,9% se calcula como sigue. Una solución al 0,9% significa que hay 0,9 gramos de cloruro de sodio por 100 mililitros de solución, o 9 g / L. Debido a que el peso molecular del cloruro de sodio es 58,5 g / mol, la molaridad de la solución es 9 g / L dividida por 58,5 g / mol, o aproximadamente 0,154 mol / L. Debido a que cada molécula de cloruro de sodio es igual a 2 osmoles, la osmolaridad de la solución es 0.154 × 2, o 0.308 Osm / L. Por tanto, la osmolaridad de esta solución es de 308 mOsm / L. Por tanto, la presión osmótica potencial de esta solución sería de 308 mOsm / L × 19,3 mm Hg / mOsm / L, o 5944 mmHg.

Este cálculo es una aproximación, porque los iones de sodio y cloruro no se comportan de forma totalmente independiente en solución como resultado de la atracción interiónica entre ellos. Se pueden corregir estas desviaciones de las predicciones de la ley de van't Hoff mediante el uso de un factor de corrección llamado *coeficiente osmótico*. Para el cloruro de sodio, el coeficiente osmótico es de aproximadamente 0,93. Por tanto, la osmolaridad real de un La solución de cloruro de sodio al 0.9% es 308 × 0.93, o aproximadamente 286 mOsm / L. Por razones prácticas, los coeficientes osmóticos de diferentes solutos a veces se pasan por alto, lo que determina la osmolaridad y las presiones osmóticas de las soluciones fisiológicas.

Osmolaridad de los fluidos corporales. Refiriéndose a **Cuadro 25-2**, observe la osmolaridad aproximada de las diversas sustancias osmóticamente activas en el plasma, el líquido intersticial y el líquido intracelular. Aproximadamente el 80% de la osmolaridad total del líquido intersticial y el plasma se debe a los iones de sodio y cloruro, mientras que en el líquido intracelular, casi la mitad de la osmolaridad se debe a los iones de potasio y el resto se divide entre muchas otras sustancias intracelulares.

Como se muestra en **Cuadro 25-2**, la osmolaridad total de cada de los tres compartimentos es de aproximadamente 300 mOsm / L, siendo el plasma aproximadamente 1 mOsm / L mayor que el de los fluidos intersticiales e intracelulares. La ligera diferencia entre el plasma y el líquido intersticial se debe a los efectos osmóticos de las proteínas plasmáticas, que mantienen

aproximadamente 20 mm Hg más de presión en los capilares que en los espacios intersticiales circundantes, como se describe en Capítulo 16.

Actividad osmolar corregida de los fluidos corporales. En el fondo de **Cuadro 25-2** son exhibidos *actividades osmolares corregidas* de plasma, líquido intersticial y líquido intracelular. El motivo de estas correcciones es que los cationes y aniones ejercen atracción interiónica, lo que puede provocar una ligera disminución de la actividad osmótica de las sustancias disueltas.

Equilibrio osmótico entre los líquidos intracelular y extracelular

Pueden desarrollarse altas presiones osmóticas a través de la membrana celular con cambios relativamente pequeños en las concentraciones de solutos en el líquido extracelular. Como se discutió anteriormente, para cada gradiente de concentración de miliosmoles de un*soluto impermeabilizante* (uno que no penetrará en la membrana celular), se ejercen aproximadamente 19,3 mm Hg de presión osmótica a través de la membrana celular. Si la membrana celular se expone a agua pura y la osmolaridad del líquido intracelular es 282 mOsm / L, la presión osmótica potencial que puede desarrollarse a través de la membrana celular es superior a 5400 mmHg. Esto demuestra la gran fuerza que puede mover el agua a través de la membrana celular cuando los fluidos intracelulares y extracelulares no están en equilibrio osmótico. Como resultado de estas fuerzas, cambios relativamente pequeños en la concentración de solutos impermeables en el líquido extracelular pueden causar grandes cambios en el volumen celular.

Fluidos isotónicos, hipotónicos e hipertónicos. Los efectos de diferentes concentraciones de solutos impermeables en el líquido extracelular sobre el volumen celular se muestran en **Figura 25-5.** . Si una célula se coloca en una solución de solutos impermeables que tienen una osmolaridad de 282 mOsm / L, las células no

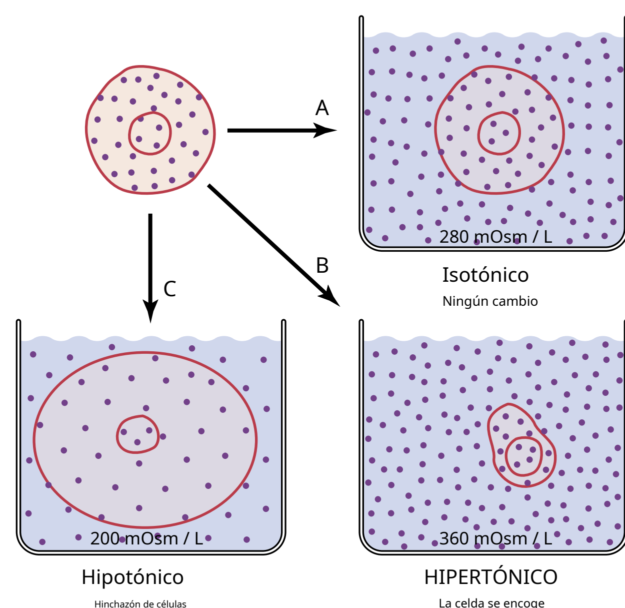


Figura 25-5. Efectos de las soluciones isotónicas (A), hipertónicas (B) e hipotónicas (C) sobre el volumen celular.

encoge o hincha porque la concentración de agua en los fluidos intracelular y extracelular es igual, y los solutos no pueden entrar o salir de la célula. Se dice que tal solución es*isotónico* porque no encoge ni hincha las células. Los ejemplos de soluciones isotónicas incluyen una solución al 0,9% de cloruro de sodio o una solución de glucosa al 5%. Estas soluciones son importantes en la medicina clínica porque se pueden infundir en la sangre sin peligro de alterar el equilibrio osmótico entre los fluidos intracelular y extracelular.

Si una celda se coloca en un *hipotónico* solución que tiene una concentración más baja de solutos impermeables (<282 mOsm / L), el agua se difundirá en la célula y hará que se hinche; el agua continuará difundiéndose en la célula, diluyendo el líquido intracelular y al mismo tiempo concentrando el líquido extracelular hasta que ambas soluciones tengan aproximadamente la misma osmolaridad. Las soluciones de cloruro de sodio con una concentración inferior al 0,9% son hipotónicas y hacen que las células se hinchen.

Si una celda se coloca en un *hipertónico* Al tener una mayor concentración de solutos impermeables, el agua fluirá fuera de la célula hacia el líquido extracelular, concentrando el líquido intracelular y diluyendo el líquido extracelular. En este caso, la celda se encogerá hasta que las dos concentraciones se igualen. Soluciones de cloruro de sodio de más de El 0,9% son hipertónicos.

Líquidos isosmóticos, hiperosmóticos e hipoosmóticos. Los términos *isotónico, hipotónico,* y *hipertónico* consulte si las soluciones provocarán un cambio en el volumen de la celda. La tonicidad de las soluciones depende de la concentración de solutos impermeables. Sin embargo, algunos solutos pueden penetrar la membrana celular. Las soluciones con una osmolaridad igual a la de la célula se denominan*isosmótico*, independientemente de si el soluto puede penetrar la membrana celular.

Los términos *hiperosmótico* y *hipoosmótico* se refieren a soluciones que tienen una osmolaridad mayor o menor, respectivamente, en comparación con el líquido extracelular normal, sin importar si el soluto penetra en la membrana celular. Las sustancias altamente permeables, como la urea, pueden causar cambios transitorios en el volumen de líquido entre los líquidos intracelular y extracelular pero, con el tiempo suficiente, las concentraciones de estas sustancias eventualmente se igualan en los dos compartimentos y tienen poco efecto sobre el volumen intracelular en estado estacionario. condiciones.

El equilibrio osmótico entre los líquidos intracelular y extracelular se alcanza rápidamente. La transferencia de líquido a través de la membrana celular se produce con tanta rapidez que cualquier diferencia de osmolaridad entre estos dos compartimentos suele corregirse en segundos o, como máximo, en minutos. Este rápido movimiento de agua a través de la membrana celular no significa que se produzca un equilibrio completo entre los compartimentos intracelular y extracelular de todo el cuerpo en el mismo período breve. Esto se debe a que el líquido generalmente ingresa al cuerpo a través del intestino y debe ser transportado por la sangre a todos los tejidos antes de que pueda ocurrir un equilibrio osmótico completo.

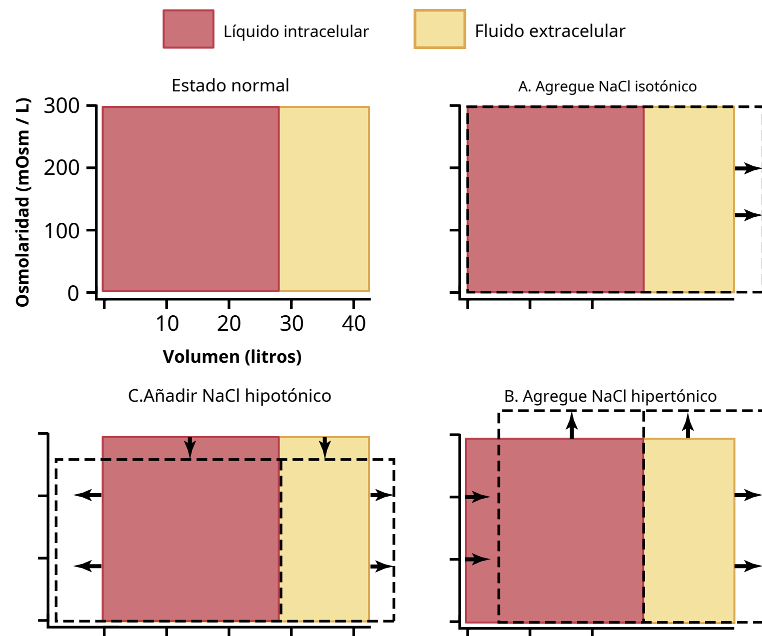


Figura 25-6. Efecto de agregar isotónico (A), hipertónico (B) y soluciones hipotónicas (A) al líquido extracelular después del equilibrio osmótico. El estado normal está indicado por el*lineas solidas*, y los cambios desde lo normal se muestran mediante el *zonas sombreadas*. Los volúmenes de los compartimentos de líquido intracelular y extracelular se muestran en las abscisas de cada diagrama, y las osmolaridades de estos compartimentos se muestran en las ordenadas.

Por lo general, se necesitan unos 30 minutos para lograr el equilibrio osmótico en todo el cuerpo después de beber agua.

VOLUMEN Y OSMOLALIDAD DE EXTRACELULAR Y FLUIDOS INTRACELULARES EN ESTADOS ANORMALES

Algunos de los diferentes factores que pueden hacer que los volúmenes extracelulares e intracelulares cambien notablemente son la ingestión excesiva o la retención renal de agua, la deshidratación, la infusión intravenosa de diferentes tipos de soluciones, la pérdida de grandes cantidades de líquido del tracto gastrointestinal y la pérdida de cantidades anormales. de líquido al sudar oa través de los riñones.

Los cambios en los volúmenes de líquido intracelular y extracelular y los tipos de terapia que deben instituirse se pueden calcular si se tienen en cuenta los siguientes principios básicos:

1. *El agua se mueve rápidamente a través de las membranas celulares;* por lo tanto, las osmolaridades de los fluidos intracelulares y extracelulares permanecen casi exactamente iguales entre sí, excepto durante unos minutos después de un cambio en uno de los compartimentos.
2. *Las membranas celulares son casi completamente impermeables a muchos solutos,* como sodio y cloruro; por lo tanto, el número de osmoles en el líquido extracelular o intracelular generalmente permanece relativamente constante a menos que se agreguen o se pierdan solutos del compartimiento extracelular.

Con estos principios básicos en mente, podemos analizar los efectos de diferentes condiciones anormales de fluidos sobre los volúmenes y osmolaridades de fluidos extracelulares e intracelulares.

Efecto de agregar solución salina al líquido extracelular

Si *isotónico* se agrega solución salina al compartimiento de líquido extracelular, la osmolaridad del líquido extracelular no cambia. El efecto principal es un aumento en el volumen de líquido extracelular.(**Figura 25-6.*A***). El sodio y el cloruro permanecen en gran parte en el líquido extracelular porque la membrana celular se comporta como si fuera virtualmente impermeable al cloruro de sodio.

Si un *hipertónico* La solución se agrega al líquido extracelular, la osmolaridad extracelular aumenta y provoca la ósmosis del agua fuera de las células y hacia el compartimento extracelular (ver **Figura 25-6.*B*)**. Nuevamente, casi todo el cloruro de sodio agregado permanece en el compartimiento extracelular y el líquido se difunde desde las células hacia el espacio extracelular para lograr el equilibrio osmótico. El efecto neto es un aumento del volumen extracelular (mayor que el volumen de líquido agregado), una disminución del volumen intracelular y un aumento de la osmolaridad en ambos compartimentos.

Si un *hipotónico* La solución se agrega al líquido extracelular, la osmolaridad del líquido extracelular disminuye y parte del agua extracelular se difunde hacia las células hasta que los compartimentos intracelular y extracelular tienen la misma osmolaridad (ver **Figura 25-6.*C***). Tanto el volumen intracelular como el extracelular aumentan con la adición de líquido hipotónico, aunque el volumen intracelular aumenta en mayor medida.

Cálculo de cambios de fluidos y osmolaridades después de la infusión de solución salina hipertónica. Podemos calcular los efectos secuenciales de la infusión de diferentes soluciones sobre los volúmenes de líquido extracelular e intracelular y las osmolaridades. Por ejemplo, si 2 litros de un 3.0% hipertónico

Se infundió una solución de cloruro de sodio en el compartimento de líquido extracelular de un paciente de 70 kg cuya osmolaridad plasmática inicial es 280 mOsm / L, ¿cuáles serían los volúmenes de líquido intracelular y extracelular y las osmolaridades después del equilibrio osmótico?

El primer paso es calcular las condiciones iniciales, incluido el volumen, la concentración y los miliosmoles totales en cada compartimento. Suponiendo que el volumen de líquido extracelular es el 20% del peso corporal y el volumen de líquido intracelular es el 40% del peso corporal, los siguientes volúmenes y se pueden calcular las concentraciones.

Paso 1. Condiciones iniciales

	Volumen (litros)	Concentración (mOsm / L)	Total (mOsm)
Fluido extracelular	14	280	3920
Líquido intracelular	28	280	7840
Fluido corporal total	42	280	11,760

A continuación, calculamos los miliosmoles totales añadidos al líquido extracelular en 2 litros de cloruro de sodio al 3,0%. A Solución al 3,0% significa que hay 3,0 g / 100 ml, o 30 gramos de cloruro de sodio por litro. Debido a que el peso molecular del cloruro de sodio es de aproximadamente 58,5 g / mol, esto significa que hay aproximadamente 0,5128 moles de cloruro de sodio por litro de solución. Para 2 litros de solución, esto sería 1.0256 mol de cloruro de sodio. Debido a que 1 mol de cloruro de sodio equivale aproximadamente a 2 osmoles (el cloruro de sodio tiene dos partículas osmóticamente activas por mol), el efecto neto de agregar 2 litros de esta solución es agregar 2051 miliosmoles de cloruro de sodio al líquido extracelular.

En el paso 2, calculamos el efecto instantáneo de agregar 2051 miliosmoles de cloruro de sodio al líquido extracelular junto con 2 litros de volumen. No habría ningún cambio en el *fluido intracelular* concentración o volumen, y no habría equilibrio osmótico. En el *Fluido extracelular,* sin embargo, habría 2051 miliosmoles adicionales de soluto total, lo que produciría un total de 5971 miliosmoles. Debido a que el compartimiento extracelular ahora tiene 16 litros de volumen, la concentración se puede calcular dividiendo 5971 miliosmoles por 16 litros para producir una concentración de aproximadamente 373 mOsm / L. Por lo tanto, los siguientes valores ocurrirían instantáneamente después de agregar la solución.

Paso 2. Efecto instantáneo de agregar 2 litros de 3.0% Cloruro de sodio

	Volumen (litros)	Concentración (mOsm / L)	Total (mOsm)
Fluido extracelular	dieciséis	373	5971
Líquido intracelular	28	280	7840
Fluido corporal total	44	Sin equilibrio 13,811	

En el tercer paso, calculamos los volúmenes y concentraciones que se encontrarían unos minutos después Se desarrolla el equilibrio osmótico. En este caso, las concentraciones en los compartimentos de líquido intracelular y extracelular serían iguales y se pueden calcular dividiendo los miliosmoles totales en el cuerpo, 13.811, por el volumen total, que ahora es de 44 litros. Este cálculo arroja una concentración de 313,9 mOsm / L. Por lo tanto, todos los compartimentos de líquidos corporales tendrán esta misma concentración después del equilibrio osmótico. Suponiendo que no se ha perdido soluto o agua del cuerpo, y que no hay movimiento de cloruro de sodio dentro o fuera de las células, calculamos los volúmenes de los compartimentos intracelular y extracelular. El volumen de líquido intracelular se calcula dividiendo los miliosmoles totales en el líquido intracelular (7840) por la concentración (313,9 mOsm / L) para producir un volumen de 24,98 litros. El volumen de líquido extracelular se calcula dividiendo los miliosmoles totales en el líquido extracelular (5971) por la concentración (313,9 mOsm / L) para producir un volumen de 19,02 litros. Nuevamente, estos cálculos se basan en la suposición de que el cloruro de sodio agregado al líquido extracelular permanece allí y no se mueve hacia las células.

Paso 3. Efecto de agregar 2 litros de cloruro de sodio al 3.0% Después del equilibrio osmótico

	Volumen (litros)	Concentración (mOsm / L)	Total (mOsm)
Fluido extracelular	19.02	313,9	5971
Líquido intracelular	24,98	313,9	7840
Fluido corporal total	44,0	313,9	13,811

Por lo tanto, se puede ver en este ejemplo que agregar 2 litros de una solución hipertónica de cloruro de sodio provoca un aumento de más de 5 litros en el volumen de líquido extracelular mientras *decreciente* volumen de líquido intracelular en casi 3 litros.

Este método de calcular los cambios en los volúmenes de líquido intracelular y extracelular y las osmolaridades se puede aplicar a prácticamente cualquier problema clínico de regulación del volumen de líquido. El lector debe estar familiarizado con estos cálculos porque la comprensión de los aspectos matemáticos del equilibrio osmótico entre los compartimentos de líquido intracelular y extracelular es esencial para comprender casi todas las anomalías de los líquidos del cuerpo y su tratamiento.

GLUCOSA Y OTRAS SOLUCIONES ADMINISTRADAS CON FINES NUTRITIVOS

Se administran varios tipos de soluciones por vía intravenosa para proporcionar nutrición a las personas que de otra manera no pueden ingerir cantidades adecuadas de nutrición. Las soluciones de glucosa se utilizan ampliamente; Las soluciones de aminoácidos y grasas homogeneizadas se utilizan en menor medida. Cuando se administran estas soluciones, sus concentraciones de sustancias osmóticamente activas generalmente se ajustan casi a la isotonicidad, o

se administran con la suficiente lentitud para que no alteren el equilibrio osmótico de los fluidos corporales.

Después de que se metabolizan la glucosa u otros nutrientes, a menudo queda un exceso de agua, especialmente si se ingiere más líquido. Normalmente, los riñones excretan este líquido en forma de orina diluida. El resultado neto, por lo tanto, es la adición de solo nutrientes al cuerpo.

Una solución de glucosa al 5%, que es casi isosmótica, se usa a menudo para tratar la deshidratación. Debido a que la solución es isosmótica, se puede infundir por vía intravenosa sin causar hinchazón de los glóbulos rojos, como ocurriría con una infusión de agua pura. La glucosa en la solución se transporta rápidamente a las células y se metaboliza. Por tanto, la infusión de una solución de glucosa al 5% reduce la osmolaridad del líquido extracelular y, por tanto, ayuda a corregir el aumento de la osmolaridad del líquido extracelular asociado con la deshidratación.

ANOMALÍAS CLÍNICAS DE LA REGULACIÓN DEL VOLUMEN DE LÍQUIDOS: HIPONATREMIA Y HIPERNATREMIA

Una medida que está fácilmente disponible para el médico para evaluar el estado de los líquidos de un paciente es la concentración de sodio plasmático. La osmolaridad plasmática no se mide de forma rutinaria pero, debido a que el sodio y sus aniones asociados (principalmente cloruro) representan más del 90% del soluto en el líquido extracelular, la concentración de sodio plasmático es un indicador razonable de la osmolaridad plasmática en muchas condiciones. Cuando la concentración de sodio plasmático se reduce más de unos pocos miliequivalentes por debajo de lo normal (aproximadamente 142 mEq / L), se dice que una persona tiene *hiponatremia*. Cuando la concentración de sodio plasmático se eleva por encima de lo normal, se dice que una persona tiene *hipernatremia*.

Causas de la hiponatremia: exceso de agua o pérdida de sodio

La disminución de la concentración de sodio plasmático puede resultar de la pérdida de sodio del líquido extracelular o de la adición de un exceso de agua al líquido extracelular (**Cuadro 25-4**). Una pérdida primaria de sodio generalmente resulta en*hiponatremia y deshidratación* y se asocia con disminución extracelular volumen de fluido. Las condiciones que pueden causar hiponatremia como resultado de la pérdida de sodio incluyen*Diarrea* y *vomitando*. *Uso excesivo de diuréticos* que inhiben la capacidad de los riñones para conservar sodio y ciertos tipos de enfermedades renales que pierden sodio también pueden causar grados moderados de hiponatremia. *Enfermedad de Addison*, que resulta de la secreción disminuida de la hormona aldosterona, altera la capacidad de los riñones para reabsorber sodio y puede causar un grado modesto de hiponatremia.

La hiponatremia también se puede asociar con un exceso de retención de agua, que diluye el sodio en el líquido extracelular, una condición conocida como *hiponatremia sobrehidratación*. Por ejemplo,*secreción excesiva de hormona antidiurética* (ADH), que aumenta la reabsorción de agua por los túbulos renales, puede provocar hiponatremia y sobrehidratación.

La hiponatremia causa edema celular

Los cambios rápidos en el volumen celular como resultado de la hiponatremia pueden tener efectos profundos en la función de los tejidos y órganos, especialmente el cerebro. Una rápida reducción de la concentración plasmática de sodio, por ejemplo, puede provocar edema de las células cerebrales y síntomas neurológicos, como dolor de cabeza, náuseas, letargo y desorientación. Si la concentración de sodio plasmático cae rápidamente por debajo de 115 a 120 mmol / L, la inflamación del cerebro puede provocar convulsiones, coma, daño cerebral permanente y la muerte. Debido a que el cráneo es rígido, el cerebro no puede aumentar su volumen en más de un 10% sin que sea forzado hacia abajo por el cuello.
(hernia), que puede provocar lesiones cerebrales permanentes y la muerte.

Cuando la hiponatremia evoluciona más lentamente, durante varios días, el cerebro y otros tejidos responden transportando sodio, cloruro, potasio y solutos orgánicos, como el glutamato, desde las células al compartimento extracelular. Esta respuesta atenúa el flujo osmótico de agua hacia las células y la hinchazón de los tejidos (**Figura 25-7.**). El transporte de solutos desde las células durante la hiponatremia de desarrollo lento, sin embargo, puede hacer que el cerebro sea vulnerable a lesiones si la hiponatremia se corrige con demasiada rapidez. Cuando se agregan soluciones hipertónicas con demasiada rapidez para corregir la hiponatremia, esta intervención puede superar la capacidad del cerebro para recuperar los solutos perdidos del

Cuadro 25-4 Anormalidades de la regulación del volumen de líquidos corporales: hiponatremia e hipernatremia

Anomalía	Porque	Plasma Na^+ Concentración	Extracelular Volumen de fluido	Intracelular Volumen de fluido
Hiponatremia: deshidratación	Insuficiencia suprarrenal; uso excesivo de diuréticos	↓	↓	↑
Hiponatremia: sobrehidratación	Exceso de ADH (SIADH); tumores broncogénicos	↓	↑	↑
Hipernatremia: deshidratación	Diabetes insípida; sudoración excesiva	↑	↓	↓
Hipernatremia: sobrehidratación	Enfermedad de Cushing; aldosteronismo primario	↑	↑	↓

ADH, hormona antidiurética; SIADH, síndrome de ADH inapropiada.

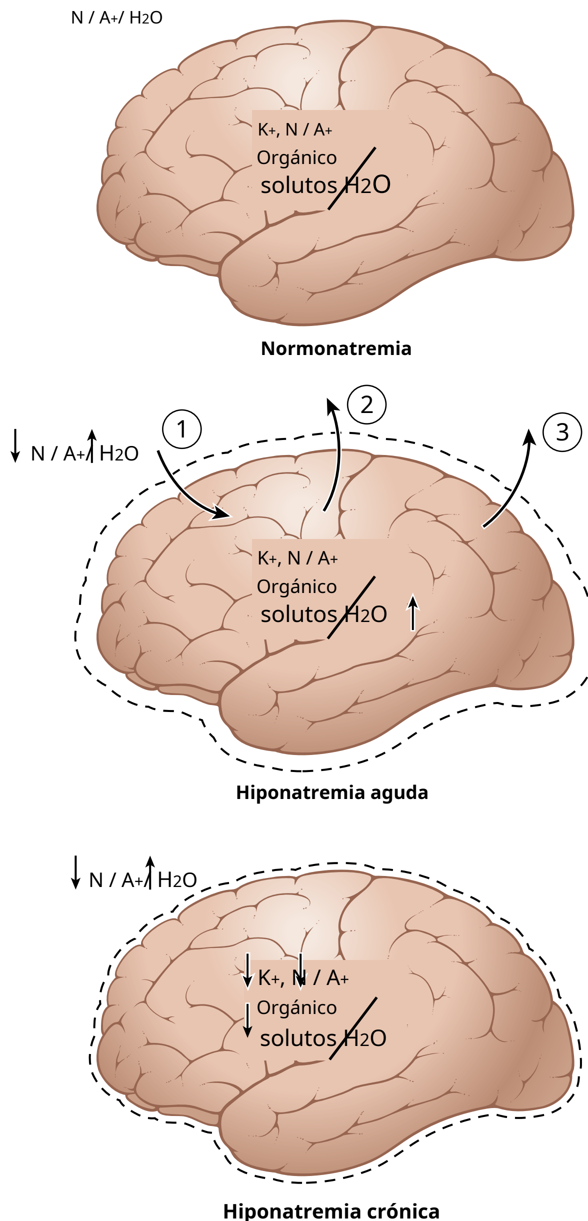


Figura 25-7. Regulación del volumen de las células cerebrales durante la hiponatremia. During hiponatremia aguda, causada por la pérdida de Na^+ o exceso de H_2Oh, hay es la difusión de H_2O en las células (1) e hinchazón del tejido cerebral (indicado por el *líneas punteadas*). Este proceso estimula el transporte de N / A+, K+y solutos orgánicos fuera de las células (2), lo que luego provoca la difusión del agua fuera de las células (3). Con la hiponatremia crónica, la inflamación del cerebro se atenúa por el transporte de solutos desde las células.

células y puede conducir a una lesión osmótica de las neuronas que se asocia con *desmielinización*, una pérdida de la vaina de mielina de los nervios. Esta desmielinización de neuronas mediada por ósmosis puede evitarse limitando la corrección de la hiponatremia crónica a menos de 10 a 12 mmol / L en 24 horas y a menos de 18 mmol / L en 48 horas. Esta lenta velocidad de corrección permite que el cerebro recupere los osmoles que se perdieron de las células como resultado de la adaptación a la hiponatremia crónica.

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más común que se encuentra en la práctica clínica y puede ocurrir hasta en el 15% al 25% de los pacientes hospitalizados.

Causas de la hipernatremia: pérdida de agua o exceso de sodio

Un aumento de la concentración de sodio plasmático, que también provoca un aumento de la osmolaridad, puede deberse a la pérdida de agua del líquido extracelular, que concentra los iones de sodio, o al exceso de sodio en el líquido extracelular. La pérdida primaria de agua del líquido extracelular da como resultado*hipernatremia y deshidratación*. Esta condición puede ocurrir por la incapacidad de secretar ADH, que es necesaria para que los riñones conserven agua. Como resultado de la falta de ADH, los riñones excretan grandes cantidades de orina diluida (un trastorno conocido como*diabetes insípida central*), provocando deshidratación y aumento de la concentración de cloruro de sodio en el líquido extracelular. En ciertos tipos de enfermedades renales, los riñones no pueden responder a la ADH, lo que provoca un tipo de*diabetes insípida nefrogénica*. Una causa más común de hipernatremia asociada con la disminución del volumen de líquido extracelular es simple*deshidración* causada por una ingesta de agua menor que la pérdida de agua, como puede ocurrir con la sudoración durante el ejercicio intenso prolongado.

La hipernatremia también puede ocurrir cuando se agrega una cantidad excesiva de cloruro de sodio al líquido extracelular. Esto a menudo resulta en*hipernatremia-sobrehidratación* porque el exceso de cloruro de sodio extracelular también suele estar asociado con al menos cierto grado de retención de agua por los riñones. Por ejemplo, secreción excesiva de la hormona que retiene sodio*aldosterona* puede causar un grado leve de hipernatremia y sobrehidratación. La razón por la que la hipernatremia no es más grave es que la retención de sodio también estimula la secreción de ADH y hace que los riñones reabsorban mayores cantidades de agua.

Por tanto, al analizar las anomalías de la concentración plasmática de sodio y decidir la terapia adecuada, primero se debe determinar si la anomalía es causada por una pérdida o ganancia primaria de sodio o una pérdida o ganancia primaria de agua.

La hipernatremia provoca la contracción celular

La hipernatremia es mucho menos común que la hiponatremia y los síntomas graves generalmente ocurren solo con aumentos rápidos y grandes de la concentración de sodio plasmático por encima de 158 a 160 mmol / L. La hipernatremia generalmente promueve una sed intensa y estimula la secreción de ADH, que protegen contra un gran aumento de sodio en el plasma y en el líquido extracelular, como se analiza enCapítulo 29. Sin embargo, la hipernatremia grave puede ocurrir en pacientes con lesiones hipotalámicas que alteran su sensación de sed, en lactantes que pueden no tener fácil acceso al agua, en pacientes mayores con alteración del estado mental o en personas con diabetes insípida.

La corrección de la hipernatremia se puede lograr mediante la administración de una solución hipoosmótica de cloruro de sodio o dextrosa. Sin embargo, es prudente corregir el

hipernatremia lentamente en pacientes que han tenido aumentos crónicos de su concentración plasmática de sodio porque la hipernatremia también activa mecanismos de defensa que protegen a la célula de cambios de volumen. Estas defensas son opuestas a las que se dan en la hiponatremia y consisten en mecanismos que aumentan la concentración intracelular de sodio y otros solutos.

EDEMA: EXCESO DE LÍQUIDO EN LOS TEJIDOS

El edema se refiere a la presencia de exceso de líquido en los tejidos corporales. En muchos casos, el edema se produce principalmente en el compartimento de líquido extracelular, pero también puede implicar la acumulación de líquido intracelular.

EDEMA INTRACELULAR

Hay tres afecciones que son especialmente propensas a causar hinchazón intracelular: (1) hiponatremia, como se discutió anteriormente; (2) depresión de los sistemas metabólicos de los tejidos; y (3) falta de nutrición adecuada para las células. Por ejemplo, cuando disminuye el flujo sanguíneo a un tejido, se reduce el suministro de oxígeno y nutrientes. Si el flujo sanguíneo es demasiado bajo para mantener el metabolismo tisular normal, las bombas iónicas de la membrana celular se deprimen y los iones de sodio que normalmente se filtran al interior de la célula ya no pueden bombearse fuera de las células. El exceso de iones de sodio intracelular provoca la ósmosis de agua en las células. A veces, este proceso puede aumentar el volumen intracelular de un área de tejido, incluso de una pierna isquémica completa, por ejemplo, a dos o tres veces lo normal. Cuando ocurre tal aumento en el volumen intracelular, generalmente es un preludio de la muerte del tejido.

El edema intracelular también puede ocurrir en tejidos inflamados. La inflamación generalmente aumenta la permeabilidad de la membrana celular, lo que permite que el sodio y otros iones se difundan hacia el interior de la célula, con la consiguiente ósmosis de agua en las células.

EDEMA EXTRACELULAR

El edema extracelular ocurre cuando el exceso de líquido se acumula en los espacios extracelulares. Hay dos causas generales de edema extracelular: (1) pérdida anormal de líquido del plasma a los espacios intersticiales a través de los capilares; y (2) falla de los linfáticos para devolver el líquido del intersticio a la sangre, a menudo llamado *linfedema*. La causa clínica más común de acumulación de líquido intersticial es la filtración excesiva de líquido capilar.

Factores que pueden incrementar la filtración capilar

Para comprender las causas de la filtración capilar excesiva, es útil revisar los determinantes de la filtración capilar discutidos en Capítulo 16. Matemáticamente, la tasa de filtración capilar se puede expresar de la siguiente manera:

$$\text{Filtración} = K_F \times (PAG_C - PAG_{si} - \pi_C + \pi_{si})$$

donde K_F es el coeficiente de filtración capilar (el producto de la permeabilidad y el área de superficie de los capilares), P_C es la presión hidrostática capilar, P_{si} es la presión hidrostática del fluido intersticial, π_C es el plasma capilar presión osmótica loid, y π_{si} es la presión osmótica coloide del líquido intersticial. De esta ecuación, uno puede ver *que cualquiera de los siguientes cambios puede aumentar la tasa de filtración capilar:*

- Mayor coeficiente de filtración capilar
- Aumento de la presión hidrostática capilar
- Disminución de la presión osmótica coloide plasmática

Linfedema: incapacidad de los vasos linfáticos para devolver líquidos y proteínas a la sangre

Cuando la función linfática se ve muy afectada como resultado de la obstrucción o pérdida de los vasos linfáticos, el edema puede volverse especialmente severo porque las proteínas plasmáticas que se filtran al intersticio no se pueden eliminar de ninguna otra manera. El aumento de la concentración de proteínas aumenta la presión osmótica coloide del líquido intersticial, que extrae aún más líquido de los capilares.

El bloqueo del flujo linfático puede ser especialmente grave con infecciones de los ganglios linfáticos, como ocurre con la infección por *nematodos filariales (Wuchereria bancrofti)*, que son gusanos microscópicos filiformes. Los gusanos adultos viven en el sistema linfático humano y los mosquitos los transmiten de persona a persona. Las personas con infecciones por filarias pueden tener linfedema grave y *elefantiasis* y los hombres pueden tener hinchazón del escroto, llamada *hidrocele*. La filariasis linfática afecta a más de 120 millones de personas en 80 países de los trópicos y subtrópicos de Asia, África, el Pacífico occidental y partes del Caribe y América del Sur.

El linfedema también puede ocurrir en personas que tienen ciertos tipos de cáncer o después de una cirugía en la que se extirpan u obstruyen los vasos linfáticos. Por ejemplo, una gran cantidad de vasos linfáticos se extraen durante una mastectomía radical, lo que dificulta la eliminación de proteínas y líquido de las áreas de la mama y el brazo y provoca edema e hinchazón de los espacios de los tejidos. Con el tiempo, algunos vasos linfáticos vuelven a crecer después de este tipo de cirugía; por tanto, el edema intersticial suele ser temporal.

Resumen de las causas del edema extracelular

Una gran cantidad de afecciones pueden causar la acumulación de líquido en los espacios intersticiales debido a una fuga anormal de líquido de los capilares o al evitar que los linfáticos devuelvan líquido del intersticio a la circulación. La siguiente es una lista parcial de condiciones que pueden causar edema extracelular por estos dos tipos de anomalías:

I. Aumento de la presión capilar
    A. Retención renal excesiva de sal y agua.
        1. Insuficiencia renal aguda o crónica
        2. Exceso de mineralocorticoides

B. Presión venosa alta y constricción venosa
1. Insuficiencia cardíaca
2. Obstrucción venosa
3. Fallo de las bombas venosas
a) Parálisis de músculos
b) Inmovilización de partes del cuerpo
c) Fallo de válvulas venosas
C.Resistencia arteriolar disminuida
1. Calor corporal excesivo
2. Insuficiencia del sistema nervioso simpático
3. Fármacos vasodilatadores
II. Proteínas plasmáticas disminuidas
A. Pérdida de proteínas en la orina (síndrome nefrótico)
B. Pérdida de proteínas en áreas de piel desnudas.
1. Quemaduras
2. Heridas
C. Falta de producción de proteínas
1. Enfermedad hepática (p. Ej., Cirrosis)
2. Desnutrición proteica o calórica grave
III. Mayor permeabilidad capilar.
A. Reacciones inmunitarias que provocan la liberación de histamina y otros productos inmunitarios.
B. Toxinas
C. Infecciones bacterianas
D. Deficiencia de vitaminas, especialmente vitamina C
E. Isquemia prolongada
F. Quemaduras
IV. Bloqueo del retorno linfático
A. Cáncer
B. Infecciones (p. Ej., Nematodos filariales)
C. Cirugía
D. Ausencia o anomalía congénita de vasos linfáticos.

Edema causado por insuficiencia cardíaca. Una de las causas más graves y comunes de edema es la insuficiencia cardíaca, que se discutió en Capítulo 22. En la insuficiencia cardíaca, el corazón no bombea sangre normalmente de las venas a las arterias, lo que aumenta la presión venosa y capilar, lo que aumenta la filtración capilar. Además, la presión arterial tiende a descender, provocando una disminución de la excreción de sal y agua por los riñones, lo que provoca aún más edema. Además, el flujo sanguíneo a los riñones se reduce en personas con insuficiencia cardíaca, y este flujo sanguíneo reducido estimula la secreción de renina, lo que aumenta la formación de angiotensina II y aldosterona, que causan retención adicional de sal y agua en los riñones. En la insuficiencia cardíaca avanzada, el aumento de la secreción de ADH estimula la reabsorción de agua por los túbulos renales, lo que produce hiponatremia y edema intracelular y extracelular. Por lo tanto, en personas con insuficiencia cardíaca no tratada,

En pacientes con insuficiencia cardíaca del lado izquierdo pero sin insuficiencia significativa del lado derecho del corazón, la sangre se bombea a los pulmones normalmente por el lado derecho del corazón, pero no puede escapar fácilmente de las venas pulmonares. al lado izquierdo del corazón porque esta parte del corazón se ha debilitado mucho. En consecuencia, todas las presiones vasculares pulmonares, incluida la presión capilar pulmonar, se elevan muy por encima de lo normal, provocando un edema pulmonar grave y potencialmente mortal. Cuando no se trata, la acumulación de líquido en los pulmones puede progresar rápidamente y causar la muerte en unas pocas horas.

Edema causado por disminución de la excreción renal de sal y agua. La mayor parte del cloruro de sodio agregado a la sangre permanece en el compartimiento extracelular y solo una pequeña cantidad ingresa a las células. Por lo tanto, en las enfermedades renales que comprometen la excreción urinaria de sal y agua, se agregan grandes cantidades de cloruro de sodio y agua al líquido extracelular. La mayor parte de esta sal y agua se filtra de la sangre a los espacios intersticiales, pero parte permanece en la sangre. Los principales efectos de esto son los siguientes: (1) aumentos generalizados en el volumen de líquido intersticial (edema extracelular); y (2) hipertensión debido al aumento del volumen sanguíneo, como se explica enCapítulo 19. Por ejemplo, en los niños que tienen glomerulonefritis aguda, en los que los glomérulos renales se lesionan por la inflamación y, por lo tanto, no filtran cantidades adecuadas de líquido, también se desarrolla un edema grave del líquido extracelular; junto con el edema, generalmente se desarrolla hipertensión severa.

Edema causado por la disminución de las proteínas plasmáticas. La falta de producción de cantidades normales de proteínas o la pérdida de proteínas del plasma hace que la presión osmótica coloide plasmática disminuya. Esto conduce a un aumento de la filtración capilar en todo el cuerpo y al edema extracelular.

Una de las causas más importantes de la disminución de la concentración de proteínas plasmáticas es la pérdida de proteínas en la orina en determinadas enfermedades renales, una afección conocida como *síndrome nefrótico.* Múltiples tipos de enfermedades renales pueden dañar las membranas de los glomérulos renales, lo que hace que las membranas se vuelvan permeables a las proteínas plasmáticas y, a menudo, permitan que grandes cantidades de estas proteínas pasen a la orina. Cuando esta pérdida excede la capacidad del cuerpo para sintetizar proteínas, se produce una reducción en la concentración de proteínas plasmáticas. Se produce un edema generalizado grave cuando la concentración de proteínas plasmáticas cae por debajo de
2,5 g / 100 ml.

Cirrosis del higado es otra condición que reduce la concentración de proteínas plasmáticas. La cirrosis significa el desarrollo de grandes cantidades de tejido fibroso entre las células del parénquima hepático. Un resultado es la incapacidad de estas células para producir suficientes proteínas plasmáticas, lo que lleva a una disminución de la presión osmótica coloidal plasmática y al edema generalizado que acompaña a esta afección.

Otra forma en que la cirrosis causa edema es que la fibrosis hepática a veces comprime los vasos de drenaje venoso portal abdominal a medida que atraviesan el hígado antes de volver a la circulación general. El bloqueo de este flujo de salida venoso portal aumenta la presión hidrostática capilar en toda el área gastrointestinal y aumenta aún más la filtración de líquido desde el plasma hacia

las áreas intraabdominales. Cuando esto ocurre, los efectos combinados de la disminución de la concentración de proteínas plasmáticas y las presiones capilares portales elevadas provocan la trasudación de grandes cantidades de líquido y proteína hacia la cavidad abdominal, una afección conocida como*ascitis.*

FACTORES DE SEGURIDAD QUE NORMALMENTE PREVENEN EL EDEMA

Aunque muchas alteraciones pueden causar edema, la anomalía generalmente debe ser grave antes de que se desarrolle un edema grave. La razón por la que la anomalía debe ser grave es que tres factores de seguridad principales evitan la acumulación excesiva de líquido en los espacios intersticiales: (1) baja distensibilidad del intersticio cuando la presión del líquido intersticial está en el rango de presión negativa; (2) la capacidad del flujo linfático para aumentar de 10 a 50 veces; y (3) lavado de la concentración de proteína del líquido intersticial, que reduce la presión osmótica coloidal del líquido intersticial a medida que aumenta la filtración capilar.

Factor de seguridad causado por una baja conformidad del intersticio en el rango de presión negativa

En Capítulo 16, notamos que la presión hidrostática del líquido intersticial en los tejidos subcutáneos sueltos del cuerpo es ligeramente menor que la presión atmosférica, con un promedio de aproximadamente -3 mm Hg. Esta ligera succión de los tejidos ayuda a mantenerlos unidos.**Figura 25-8.** muestra el aproximado relaciones entre diferentes niveles de presión de líquido intersticial y volumen de líquido intersticial, extrapolado a personas a partir de estudios con animales. Nota en**Figura 25-8.** que mientras la presión del líquido intersticial esté en el rango negativo, los pequeños cambios en el volumen del líquido intersticial se asocian con cambios relativamente grandes en la presión hidrostática del líquido intersticial. Por lo tanto, en el rango de presión negativa, el*cumplimiento* de los tejidos, definido como el cambio de volumen por milímetro de cambio de presión de Hg, es bajo.

¿Cómo actúa la baja distensibilidad de los tejidos en el rango de presión negativa como factor de seguridad frente al edema? Para responder a esta pregunta, recuerde los determinantes de la filtración capilar discutidos anteriormente. Cuando aumenta la presión hidrostática del líquido intersticial, este aumento de presión tiende a oponerse a una mayor filtración capilar. Por lo tanto, siempre que la presión hidrostática del líquido intersticial esté en el rango de presión negativa, pequeños aumentos en el volumen del líquido intersticial provocan aumentos relativamente grandes en la presión hidrostática del líquido intersticial, oponiéndose a una mayor filtración de líquido hacia los tejidos.

Debido a que la presión hidrostática del líquido intersticial normal es de -3 mm Hg, la presión hidrostática del líquido intersticial debe aumentar alrededor de 3 mm Hg antes de que comiencen a acumularse grandes cantidades de líquido en los tejidos. Por lo tanto, el factor de seguridad contra el edema es un cambio en la presión del líquido intersticial de aproximadamente 3 mm Hg. En el rango de presión tisular positiva, este factor de seguridad contra el edema se pierde debido al gran aumento de la distensibilidad de los tejidos.

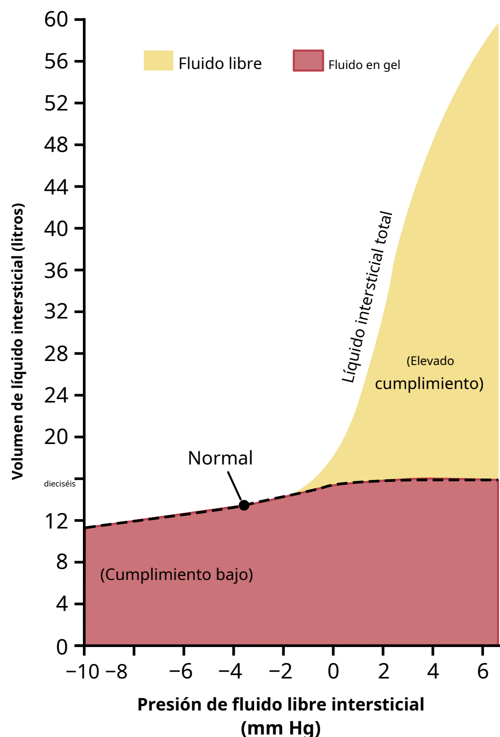


Figura 25-8. Relación entre la presión hidrostática del líquido intersticial y los volúmenes de líquido intersticial, incluido el volumen total, el volumen de líquido libre y el volumen de líquido en gel, para tejidos sueltos como la piel. Tenga en cuenta que solo se producen cantidades significativas de líquido libre cuando la presión del líquido intersticial se vuelve positiva.*(Modificado de Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Presión del fluido intersticial. Physiol Rev 51: 527, 1971.)*

Importancia del gel intersticial para prevenir la acumulación de líquido en el intersticio. Nota en **Figura 25-8.** que en los tejidos normales con presión negativa del líquido intersticial, prácticamente todo el líquido del intersticio está en forma de gel. Es decir, el fluido está ligado en una red de proteoglicanos de modo que prácticamente no hay espacios libres de fluido mayores a unas pocas centésimas de micrómetro de diámetro. La importancia del gel es que evita que el líquido *fluyendo fácilmente* a través de los tejidos debido al impedimento de la pila de trillones de filamentos de proteoglicanos. Además, cuando la presión del fluido intersticial cae a valores muy negativos, el gel no se contrae mucho porque la malla de filamentos de proteoglicanos ofrece una resistencia elástica a la compresión. En el rango de presión negativa del líquido, el volumen del líquido intersticial no cambia mucho, independientemente de si el grado de succión es solo de unos pocos mm Hg de presión negativa o de 10 a 20 mm Hg de presión negativa. En otras palabras, la distensibilidad de los tejidos es muy baja en el rango de presión negativa.

Por el contrario, cuando la presión del líquido intersticial se eleva al rango de presión positiva, hay una enorme acumulación de *fluido libre* en los tejidos. En este rango de presión, los tejidos son compatibles, lo que permite que se acumulen grandes cantidades de líquido, con aumentos adicionales relativamente pequeños en la presión hidrostática del líquido intersticial. La mayor parte del líquido extra que se acumula es líquido libre porque separa la pila de cepillos de filamentos de proteoglicanos. por lo tanto, el

el líquido puede fluir libremente a través de los espacios de los tejidos porque no está en forma de gel. Cuando se produce este flujo libre de líquido, se dice que el edema es*edema picaduras* porque uno puede presionar el pulgar contra el área del tejido y empujar el líquido fuera del área. Cuando se quita el pulgar, se deja un hoyo en la piel durante unos segundos hasta que el líquido fluye hacia atrás desde los tejidos circundantes. Este tipo de edema se distingue de*edema sin fóvea,* que ocurre cuando las células del tejido se hinchan en lugar del intersticio o cuando el líquido en el intersticio se coagula con fibrinógeno de modo que no puede moverse libremente dentro de los espacios del tejido.

Importancia de los filamentos de proteoglicanos como espaciador de células y en la prevención del flujo rápido de líquido en los tejidos. Los filamentos de proteoglicanos, junto con las fibrillas de colágeno mucho más grandes en los espacios intersticiales, actúan como espaciadores entre las células. Los nutrientes y los iones no se difunden fácilmente a través de las membranas celulares; por lo tanto, sin un espacio adecuado entre las células, estos nutrientes, electrolitos y productos de desecho celular no pueden intercambiarse rápidamente entre los capilares sanguíneos y las células ubicadas a una distancia entre sí.

Los filamentos de proteoglicanos también evitan que el líquido fluya con demasiada facilidad a través de los espacios de los tejidos. Si no fuera por los filamentos de proteoglicanos, el simple acto de una persona de pie haría que grandes cantidades de líquido intersticial fluyeran desde la parte superior del cuerpo hacia la parte inferior del cuerpo. Cuando se acumula demasiado líquido en el intersticio, como ocurre en el edema, este líquido adicional crea grandes canales que permiten que el líquido fluya fácilmente a través del intersticio. Por lo tanto, cuando se produce un edema severo en las piernas, el líquido del edema a menudo se puede reducir simplemente elevando las piernas.

Aunque el fluido no *fluir*fácilmente a través de los tejidos en presencia de los filamentos de proteoglicanos compactados, diferentes sustancias dentro del fluido pueden *difuso* a través de los tejidos al menos un 95% con la facilidad con que se difunden normalmente. Por tanto, la difusión habitual de nutrientes a las células y la eliminación de productos de desecho de las células no se ven comprometidas por los filamentos de proteoglicanos del intersticio.

Aumento del flujo linfático como factor de seguridad contra el edema

Una función principal del sistema linfático es devolver el líquido y las proteínas filtradas de los capilares al intersticio a la circulación. Sin este retorno continuo de las proteínas filtradas y el líquido a la sangre, el volumen de plasma se agotaría rápidamente y se produciría edema intersticial.

Los linfáticos actúan como un factor de seguridad contra el edema porque el flujo linfático puede aumentar de 10 a 50 veces cuando el líquido comienza a acumularse en los tejidos. Este aumento del flujo linfático permite que los linfáticos se lleven grandes cantidades de líquido y proteínas en respuesta al aumento de la filtración capilar, evitando que la presión intersticial se eleve al rango de presión positiva. Se ha calculado que el factor de seguridad causado por el aumento del flujo linfático es de aproximadamente 7 mmHg.

Lavado de proteína del líquido intersticial como factor de seguridad contra el edema

A medida que se filtran cantidades mayores de líquido hacia el intersticio, la presión del líquido intersticial aumenta, lo que aumenta el flujo linfático. En la mayoría de los tejidos, la concentración de proteínas del intersticio disminuye a medida que aumenta el flujo linfático porque se eliminan cantidades mayores de proteínas de las que se pueden filtrar fuera de los capilares. La razón de este fenómeno es que los capilares son relativamente impermeables a las proteínas en comparación con los vasos linfáticos. Por lo tanto, las proteínas se eliminan del líquido intersticial a medida que aumenta el flujo linfático.

Debido a que la presión osmótica coloidal del líquido intersticial causada por las proteínas tiende a extraer líquido de los capilares, la disminución de las proteínas del líquido intersticial reduce la fuerza de filtración neta a través de los capilares y tiende a evitar una mayor acumulación de líquido. Se ha calculado que el factor de seguridad de este efecto es de aproximadamente 7 mmHg.

RESUMEN DE FACTORES DE SEGURIDAD QUE PREVENEN EL EDEMA

Juntando todos los factores de seguridad contra el edema, encontramos lo siguiente:

1. El factor de seguridad causado por la baja distensibilidad del tejido en el rango de presión negativa es de aproximadamente 3 mmHg.
2. El factor de seguridad causado por el aumento del flujo linfático es de aproximadamente 7 mmHg.
3. El factor de seguridad causado por el lavado de proteínas de los espacios intersticiales es de aproximadamente 7 mmHg. Por

tanto, el factor de seguridad total contra el edema es de unos 17 mm Hg. Esto significa que la presión capilar en un tejido periférico teóricamente podría aumentar en 17 mm Hg, o aproximadamente el doble del valor normal, antes de que ocurriera un edema marcado.

FLUIDOS EN ESPACIOS POTENCIALES DEL CUERPO

Algunos ejemplos de espacios potenciales son las cavidades pleural, pericárdica, peritoneal y sinovial, incluidas tanto las cavidades articulares como las bursas. Prácticamente todos estos espacios potenciales tienen superficies que casi se tocan entre sí, con solo una fina capa de fluido entre ellas, y las superficies se deslizan unas sobre otras. Para facilitar el deslizamiento, un fluido proteináceo viscoso lubrica las superficies.

Se intercambia líquido entre capilares y espacios potenciales. La membrana de la superficie de un espacio potencial generalmente no ofrece una resistencia significativa al paso de fluidos, electrolitos o incluso proteínas, que se mueven hacia adelante y hacia atrás entre el espacio y el líquido intersticial en el tejido circundante con relativa facilidad. Por tanto, cada espacio potencial es en realidad un gran espacio de tejido. En consecuencia, el líquido de los capilares adyacentes al espacio potencial se difunde no solo hacia el líquido intersticial sino también hacia el espacio potencial.

Los vasos linfáticos drenan proteínas de los espacios potenciales. Las proteínas se acumulan en los espacios potenciales debido a la fuga de los capilares, similar a la colección de proteínas en los espacios intersticiales de todo el cuerpo. La proteína debe eliminarse a través de los vasos linfáticos u otros canales y devolverse a la circulación. Cada espacio potencial está conectado directa o indirectamente con los vasos linfáticos. En algunos casos, como la cavidad pleural y la cavidad peritoneal, los vasos linfáticos grandes surgen directamente de la cavidad misma.

El líquido de edema en los espacios potenciales se denomina derrame. Cuando se produce edema en los tejidos subcutáneos adyacentes al espacio potencial, el líquido del edema suele acumularse también en el espacio potencial; este fluido se llama *efusión.* Así, el bloqueo linfático o cualquiera de las múltiples anomalías que pueden provocar una filtración capilar excesiva puede provocar un derrame de la misma forma que se produce el edema intersticial. La cavidad abdominal es especialmente propensa a acumular líquido derramado y, en este caso, el derrame se denomina *ascitis.* En casos graves, se pueden acumular 20 litros o más de líquido ascítico.

Los otros espacios potenciales, como la cavidad pleural, la cavidad pericárdica y los espacios articulares, pueden inflamarse gravemente cuando hay edema generalizado. Además, una lesión o infección local en cualquiera de las cavidades a menudo bloquea el drenaje linfático, lo que provoca una hinchazón aislada en la cavidad.

La dinámica del intercambio de líquidos en la cavidad pleural se analiza en detalle en Capítulo 39. Estas dinámicas también son principalmente representativas de todos los demás espacios potenciales. La presión de fluido normal en la mayoría o en todos los espacios potenciales en el estado no edematoso es *negativo* de la misma manera que esta presión es negativa (subatmosférica) en el tejido subcutáneo laxo. Por ejemplo, la presión hidrostática del líquido intersticial es normalmente de −7 a −8 mm Hg en la cavidad pleural, de −3 a −5 mm Hg en los espacios articulares y de −5 a −6 mm Hg en la cavidad pericárdica.

Bibliografía

Adrogué HJ, Madias NE: El desafío de la hiponatremia. J Am Soc Nephrol 23: 1140, 2012.

Aukland K: ¿Por qué nuestros pies no se hinchan en posición vertical? News Physiol Sci 9: 214, 1994.

Berl T: antagonistas de la vasopresina. N Engl J Med 372: 2207, 2015. Bhave G, Neilson EG: Dinámica de fluidos corporales: regreso al futuro. J Am Soc Nephrol 22: 2166, 2011.

Breslin JW, Yang Y, Scallan JP, Sweat RS, Adderley SP, Murfee WL: estructura y fisiología de la red de vasos linfáticos. Compr Physiol 9: 207, 2018.

Cifarelli V, Eichmann A: El sistema linfático intestinal: funciones e implicaciones metabólicas. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 7: 503, 2019.

Damkier HH, Brown PD, Praetorius J: secreción de líquido cefalorraquídeo por el plexo coroideo. Physiol Rev 93: 1847, 2013.

Gankam Kengne F, Decaux G: Hiponatremia y cerebro. Kidney Int Rep 3 (24), 2017.

Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Presión del fluido intersticial. Physiol Rev 1: 527, 1971.

Jones DP: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética e hiponatremia. Pediatr Rev 39:27, 2018.

Jovanovich AJ, Berl T: Donde los vaptanes encajan y no encajan en el tratamiento de la hiponatremia. Kidney Int 83: 563, 2013.

Jussila L, Alitalo K: factores de crecimiento vascular y linfangiogénesis, Physiol Rev 82: 673, 2002.

Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS: Evaluación y tratamiento de la hipernatremia: una guía práctica para médicos. Postgrado Med 128: 299, 2016.

Petrova TV, Koh GY: Vasculatura linfática específica de órganos: del desarrollo a la fisiopatología. J Exp Med 215: 35, 2018.

Schrier RW, Sharma S, Shchekochikhin D: Hiponatremia: ¿más que un simple marcador de la gravedad de la enfermedad? Nat Rev Nephrol 9:37, 2013.

Sterns RH: Tratamiento de hiponatremia severa. Clin J Am Soc Nephrol 13: 641, 2018.

Sterns RHP: Trastornos del sodio plasmático: causas, consecuencias y corrección. N Engl J Med 372: 55, 2015.



CAPÍTULO 2 6

UN ITV

El sistema urinario: anatomía funcional y formación de orina por los riñones

MÚLTIPLES FUNCIONES DE LOS RIÑONES

La mayoría de las personas están familiarizadas con una función importante de los riñones: eliminar del cuerpo los materiales de desecho que ingiere o produce el metabolismo. Una segunda función que es especialmente crítica es controlar el volumen y la composición de electrolitos de los fluidos corporales. Para el agua y prácticamente todos los electrolitos del cuerpo, el equilibrio entre la ingesta (debida a la ingestión o la producción metabólica) y la producción (debida a la excreción o el consumo metabólico) se mantiene en gran parte por los riñones. Esta función reguladora de los riñones mantiene el ambiente interno estable necesario para que las células realicen sus diversas actividades.

Los riñones realizan sus funciones más críticas al filtrar el plasma y eliminar sustancias del filtrado a velocidades variables, según las necesidades del cuerpo. En última instancia, los riñones eliminan las sustancias no deseadas del filtrado (y, por lo tanto, de la sangre) excretándolas en la orina mientras devuelven las sustancias necesarias a la sangre.

Aunque este capítulo y los siguientes se centran principalmente en el control de la excreción renal de agua, electrolitos y productos de desecho metabólicos, los riñones cumplen muchas funciones homeostáticas importantes, incluidas las siguientes:

- Excreción de productos de desecho metabólicos y sustancias químicas extrañas
- Regulación de los balances hídricos y electrolíticos
- Regulación de la osmolalidad de los fluidos corporales y las concentraciones de electrolitos.
- Regulación de la presión arterial
- Regulación del equilibrio ácido-base
- Regulación de la producción de eritrocitos
- Secreción, metabolismo y excreción de hormonas
- Gluconeogénesis

Excreción de productos de desecho metabólicos, sustancias químicas extrañas, fármacos y metabolitos hormonales. Los riñones son el medio principal para eliminar la mayoría de los productos de desecho del metabolismo que el cuerpo ya no necesita. Estos productos incluyen*urea* (del metabolismo de los aminoácidos), *creatinina* (del músculo creatina), *ácido úrico* (de ácidos nucleicos), *productos finales de la degradación de la hemoglobina* (p. ej., bilirrubina) y *metabolitos de varias hormonas*. Estos productos de desecho deben eliminarse del cuerpo tan rápidamente como se producen. Los riñones también eliminan la mayoría de las toxinas y otras sustancias extrañas que el cuerpo produce o ingiere, como pesticidas, medicamentos y aditivos alimentarios.

Regulación de los balances de agua y electrolitos. Para mantener la homeostasis, la excreción de agua y electrolitos debe coincidir exactamente con la ingesta. Si la ingesta excede la excreción, aumentará la cantidad de esa sustancia en el cuerpo. Si la ingesta es menor que la excreción, la cantidad de esa sustancia en el cuerpo disminuirá. Aunque pueden producirse desequilibrios temporales (o cíclicos) de agua y electrolitos en diversas afecciones fisiológicas y fisiopatológicas asociadas con una ingesta alterada o excreción renal, el mantenimiento de la vida depende de la restauración del equilibrio hídrico y electrolítico.

La ingesta de agua y muchos electrolitos generalmente se rige por los hábitos de alimentación y bebida de una persona, lo que requiere que los riñones ajusten sus tasas de excreción para igualar la ingesta de diversas sustancias. **Figura 26-1** muestra la respuesta de los riñones a un aumento repentino de 10 veces en la ingesta de sodio desde un nivel bajo de 30 mEq / día a un nivel alto de 300 mEq / día. En un plazo de 2 a 3 días después de aumentar la ingesta de sodio, la excreción renal también aumenta hasta aproximadamente 300 mEq / día, de modo que el equilibrio entre la ingesta y la producción se restablece rápidamente. Sin embargo, durante los 2 a 3 días de adaptación renal a la ingesta alta de sodio, hay una acumulación modesta de sodio que eleva ligeramente el volumen de líquido extracelular y desencadena cambios hormonales y otras respuestas compensatorias que indican a los riñones que aumenten su excreción de sodio.

La capacidad de los riñones para alterar la excreción de sodio en respuesta a cambios en la ingesta de sodio es tremenda. Los estudios experimentales han demostrado que en muchas personas, la ingesta de sodio se puede aumentar a 1500 mEq / día (más de 10 veces lo normal) o disminuir a 10 mEq / día (<0,1 de lo normal), con cambios relativamente pequeños en el volumen de líquido extracelular o plasma. concentración de sodio. Este fenómeno también es cierto para el agua y para la mayoría

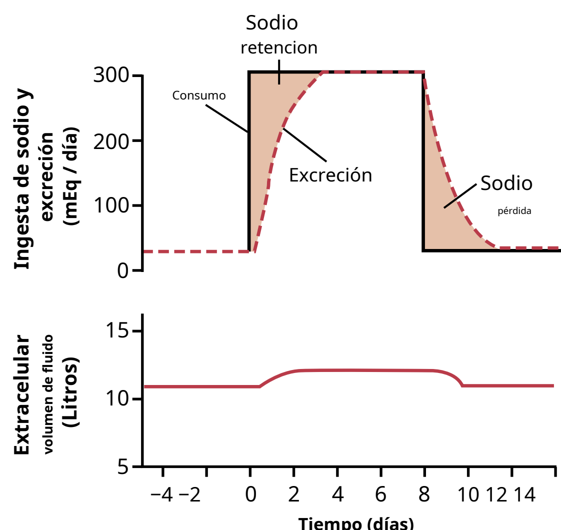


Figura 26-1. Efecto de aumentar 10 veces la ingesta de sodio (de 30 a 300 mEq / día) sobre la excreción urinaria de sodio y el volumen de líquido extracelular. los*zonas sombreadas* representan la retención neta de sodio o la pérdida neta de sodio, determinada por la diferencia entre la ingesta y la excreción de sodio.

otros electrolitos, como iones cloruro, potasio, calcio, hidrógeno, magnesio y fosfato. En los próximos capítulos, discutiremos los mecanismos específicos que permiten a los riñones realizar estas asombrosas proezas de homeostasis.

Regulación de la presión arterial. Como se discutió en Capítulo 19, los riñones juegan un papel dominante en la regulación a largo plazo de la presión arterial al excretar cantidades variables de sodio y agua. Los riñones también contribuyen a la regulación de la presión arterial a corto plazo al secretar hormonas y factores o sustancias vasoactivas (p. Ej., *renina*) que conducen a la formación de productos vasoactivos (p. ej., angiotensina II).

Regulación del equilibrio ácido-base. Los riñones contribuyen a la regulación ácido-base, junto con los pulmones y los amortiguadores de fluidos corporales, excretando ácidos y regulando las reservas de amortiguadores de fluidos corporales. Los riñones son los únicos medios para eliminar ciertos tipos de ácidos del organismo, como el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico, que son generados por el metabolismo de las proteínas.

Regulación de la producción de eritrocitos. Los riñones secretan *eritropoyetina*, que estimula la producción de glóbulos rojos por *células madre hematopoyéticas* en la médula ósea, como se explica en Capítulo 33. Un estímulo importante para la secreción de eritropoyetina por los riñones es*hipoxia*. Los riñones normalmente representan casi toda la eritropoyetina secretada en la circulación. En personas con enfermedad renal grave o a quienes se les han extraído los riñones y se les ha sometido a hemodiálisis, se desarrolla anemia grave como resultado de la disminución de la producción de eritropoyetina.

Regulación de la 1,25-dihidroxivitamina D_3 Producción. Los riñones producen 1,25-dihidroxivitamina D_3 (*calcitriol*), la forma activa de la vitamina D, al hidroxilar esta vitamina en la posición "número 1". El calcitriol es esencial para la deposición normal de calcio en los huesos y la reabsorción de calcio por el tracto gastrointestinal. Como se discutió en Capítulo 80, el calcitriol juega un papel importante en la regulación del calcio y el fosfato.

Síntesis de glucosa. Los riñones sintetizan glucosa a partir de aminoácidos y otros precursores durante el ayuno prolongado, un proceso denominado *gluconeogénesis*. La capacidad de los riñones para agregar glucosa a la sangre durante períodos prolongados de ayuno rivaliza con la del hígado.

Con la enfermedad renal crónica o la insuficiencia renal aguda, estas funciones homeostáticas se alteran y se producen rápidamente anomalías graves de los volúmenes y la composición de los fluidos corporales. Con insuficiencia renal completa, se acumula en el cuerpo suficiente potasio, ácidos, líquidos y otras sustancias para causar la muerte en unos pocos días, a menos que se inicien intervenciones clínicas como la hemodiálisis para restaurar, al menos parcialmente, los equilibrios de líquidos y electrolitos corporales.

ANATOMÍA FISIOLÓGICA DE LOS RIÑONES

ORGANIZACIÓN GENERAL DE RIÑONES Y VÍAS URINARIAS

Los dos riñones se encuentran en la pared posterior del abdomen, fuera de la cavidad peritoneal (**Figura 26-2.**). Cada riñón del ser humano adulto pesa alrededor de 150 gramos y tiene aproximadamente el tamaño de un puño cerrado. El lado medial de cada riñón contiene una región dentada llamada *hilio* por donde pasan la arteria y la vena renal, los linfáticos, la inervación y el uréter, que transporta la orina final desde el riñón hasta la vejiga, donde se almacena hasta que se vacía la vejiga. El riñón está rodeado por una fibra dura*cápsula* que protege sus delicadas estructuras internas.

Si el riñón se divide en dos de arriba a abajo, las dos regiones principales que se pueden visualizar son las externas. *corteza* y el interior *médula* regiones. La médula se divide en 8 a 10 masas de tejido en forma de cono llamadas*pirámides renales.* La base de cada pirámide se origina en el borde entre la corteza y la médula y termina en el *papila*, que se proyecta en el espacio de la *pelvis renal*, una continuación en forma de embudo del extremo superior del uréter. El borde exterior de la pelvis se divide en bolsas abiertas llamadas*cálices mayores* que se extienden hacia abajo y se dividen en *cálices menores*, que recogen la orina de los túbulos de cada papila. Las paredes de los cálices, la pelvis y el uréter contienen elementos contráctiles que impulsan la orina hacia el*vejiga*, donde se almacena la orina hasta que se vacía por *micción*, discutido más adelante en este capítulo.

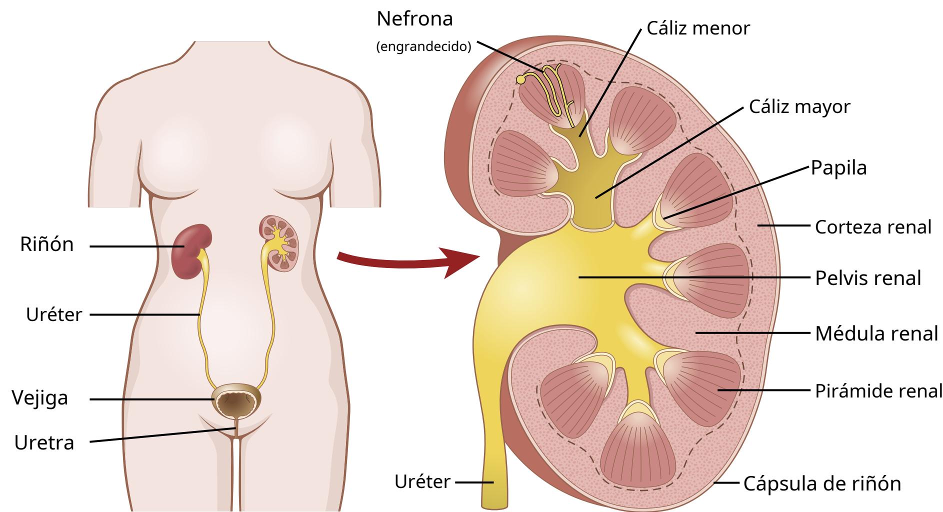


Figura 26-2. Organización general de los riñones y el sistema urinario.

SUMINISTRO DE SANGRE RENAL

El flujo sanguíneo a los dos riñones es normalmente alrededor del 22% del gasto cardíaco, o 1100 ml / min. La arteria renal ingresa al riñón a través del hilio y luego se ramifica progresivamente para formar la *arterias interlobares, arterias arqueadas, arterias interlobulillares* (también llamado *arterias radiales*), y *arteriolas aferentes,* que conducen a la *capilares glomerulares*, donde se filtran grandes cantidades de líquido y solutos (excepto las proteínas plasmáticas) para comenzar la formación de orina (**Figura 26-3.**). Los extremos distales de los capilares de cada glomérulo se fusionan para formar el *arteriola eferente*, que conduce a una segunda red capilar, la *capilares peritubulares*, que rodea los túbulos renales.

La circulación renal es única por tener dos lechos capilares, los capilares glomerular y peritubular, que están dispuestos en serie y separados por las arteriolas eferentes. Estas arteriolas ayudan a regular la presión hidrostática en ambos conjuntos de capilares. Alta presión hidrostática en los capilares glomerulares (≈60 mmHg) provoca una rápida filtración de líquidos, mientras que una presión hidrostática mucho menor en los capilares peritubulares (≈13 mmHg) permite una rápida reabsorción de líquidos. Al ajustar la resistencia de las arteriolas aferentes y eferentes, los riñones pueden regular la presión hidrostática en los capilares glomerular y peritubular, cambiando así la tasa de filtración glomerular, reabsorción tubular o ambas en respuesta a las demandas homeostáticas del cuerpo.

Los capilares peritubulares desembocan en los vasos del sistema venoso, que corren paralelos a los vasos arteriolares. Los vasos sanguíneos del sistema venoso forman progresivamente el *vena interlobulillar, vena arqueada, vena interlobular,* y *vena renal,* que deja el riñón al lado de la arteria renal y el uréter.

LA NEFRONA ES LA UNIDAD FUNCIONAL DEL RIÑÓN

Cada riñón humano contiene alrededor de 800.000 a 1.000.000 *nefronas*, cada uno de los cuales es capaz de formar orina. El riñón no puede regenerar nuevas nefronas. Por lo tanto, con la lesión renal, la enfermedad o el envejecimiento normal, el número de nefronas disminuye gradualmente. Después de los 40 años, la cantidad de nefronas funcionales generalmente disminuye alrededor de un 10% cada 10 años; por lo tanto, a los 80 años, muchas personas tienen un 40% menos de nefronas en funcionamiento que a los 40 años. Esta pérdida no pone en peligro la vida porque los cambios adaptativos en las nefronas restantes les permiten excretar las cantidades adecuadas de agua, electrolitos y productos de desecho, como se analiza enCapítulo 32.

Cada nefrona contiene (1) un mechón de capilares glomerulares llamado *glomérulo*, a través del cual se filtran grandes cantidades de líquido de la sangre, y (2) un largo *tubito* en el que el líquido filtrado se convierte en orina en su camino hacia la pelvis del riñón (ver **Figura 26**-3).

El glomérulo contiene una red de capilares glomerulares ramificados y anastomosantes que, en comparación con otros capilares, tienen una alta presión hidrostática (≈60 mm Hg). Los capilares glomerulares están cubiertos por células epiteliales y el glomérulo total está encerrado en*la cápsula de Bowman*.

El líquido filtrado de los capilares glomerulares fluye hacia la cápsula de Bowman y luego hacia la *túbulo proximal*, que se encuentra en la corteza del riñón (**Figura 26**-4). Desde el túbulo proximal, el líquido fluye hacia el*asa de Henle*, que se sumerge en la médula renal. Cada bucle consta de un*descendente* y un *extremidad ascendente*. Las paredes de la rama descendente y el extremo inferior de la rama ascendente son muy delgadas y, por lo tanto, se denominan*segmento delgado del bucle de Henle*. Después de que la rama ascendente del asa regresa parcialmente a la corteza, su pared se vuelve mucho más gruesa; este segmento se conoce como el*segmento grueso de la extremidad ascendente*.

Al final de la rama ascendente gruesa hay un segmento corto que tiene en su pared una placa de células epiteliales especializadas, conocida como *macula densa*. Como se comenta más adelante, la mácula densa juega un papel importante

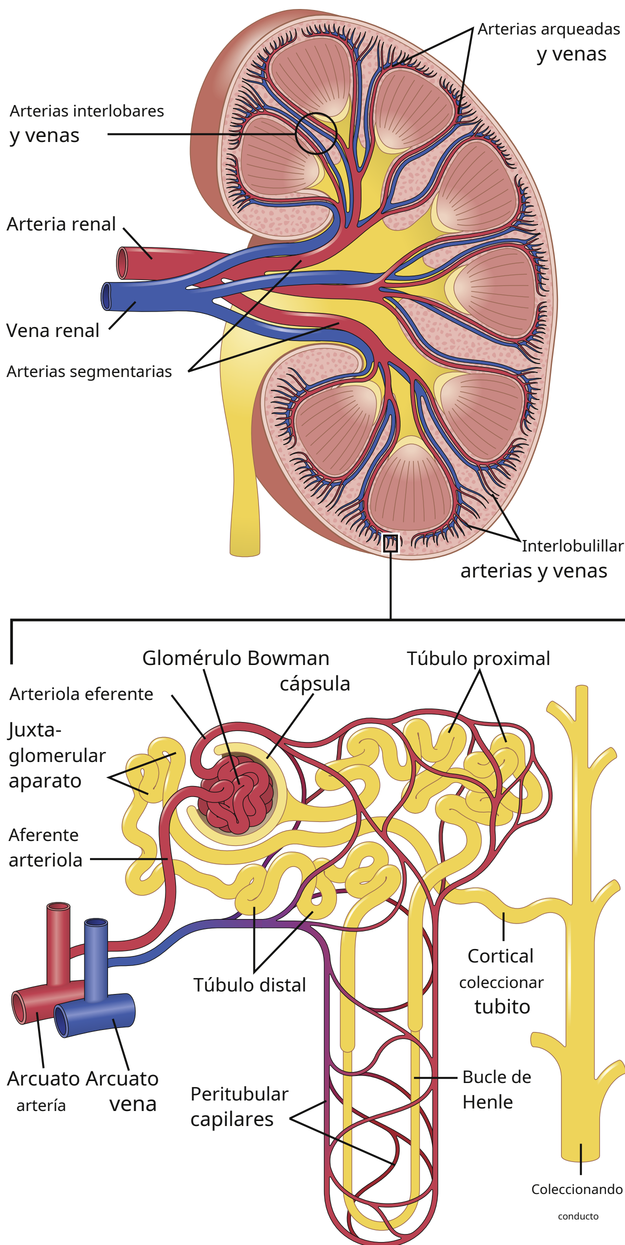


Figura 26-3. Sección del riñón humano que muestra los vasos principales que suministran el flujo sanguíneo al riñón y un esquema de la microcirculación de cada nefrona.

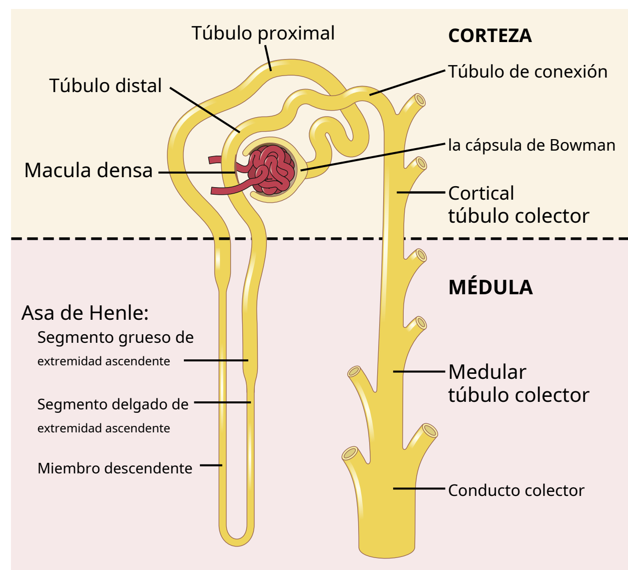


Figura 26-4. Segmentos tubulares básicos de la nefrona. Las longitudes relativas de los diferentes segmentos tubulares no están dibujadas a escala.

en el control de la función de la nefrona. Más allá de la mácula densa, el líquido ingresa*túbulo distal*, que, al igual que el túbulo proximal, se encuentra en la corteza renal. El túbulo distal es seguido por el*túbulo de conexión* y *túbulo colector cortical*, que conducen a la *conducto colector cortical*. Las partes iniciales de 8 a 10 conductos colectores corticales se unen para formar un conducto colector único y más grande que corre hacia abajo en la médula y se convierte en el *conducto colector medular*. Los conductos colectores se fusionan para formar conductos progresivamente más grandes que eventualmente se vacían en la pelvis renal a través de las puntas del*papilas renales*. En cada riñón, hay aproximadamente 250 de estos conductos colectores muy grandes, cada uno de los cuales recolecta orina de aproximadamente 4000 nefronas.

Diferencias regionales en la estructura de las nefronas: nefronas corticales y yuxtamedulares. Aunque cada nefrona tiene todos los componentes descritos anteriormente, existen algunas diferencias, según la profundidad de la nefrona dentro de la masa renal. Las nefronas que tienen glomérulos ubicados en la corteza externa se denominan*nefronas corticales*; tienen lazos cortos de Henle que penetran sólo una corta distancia en la médula (**Figura 26**-5).

Aproximadamente del 20% al 30% de las nefronas tienen glomérulos que se encuentran profundamente en la corteza renal cerca de la médula y se denominan *nefronas yuxtamedulares*. Estas nefronas tienen largas asas de Henle que se sumergen profundamente en la médula, en algunos casos hasta las puntas de las papilas renales.

Las estructuras vasculares que irrigan las nefronas yuxtamedulares también difieren de las que irrigan las nefronas corticales. Para las nefronas corticales, todo el sistema tubular está rodeado por una extensa red de capilares peritubulares. Para las nefronas yuxtamedulares, las arteriolas eferentes largas se extienden desde los glomérulos hacia la médula externa y luego se dividen en capilares peritubulares especializados llamados*vasa recta*, que se extienden hacia abajo en la médula, al lado de los lazos de Henle. Al igual que las asas de Henle, los vasos rectos regresan hacia la corteza y desembocan en las venas corticales. Esta red especializada de capilares en la médula juega un papel esencial en la formación de una orina concentrada, discutida enCapítulo 29.

MICCIÓN

La micción es el proceso por el cual la vejiga urinaria se vacía cuando se llena. Este proceso consta de dos pasos principales. Primero, la vejiga se llena progresivamente hasta que la tensión en sus paredes se eleva por encima de un nivel umbral. Esta tensión provoca el segundo paso, que es un reflejo nervioso llamado*reflejo de micción* que vacía la vejiga o,

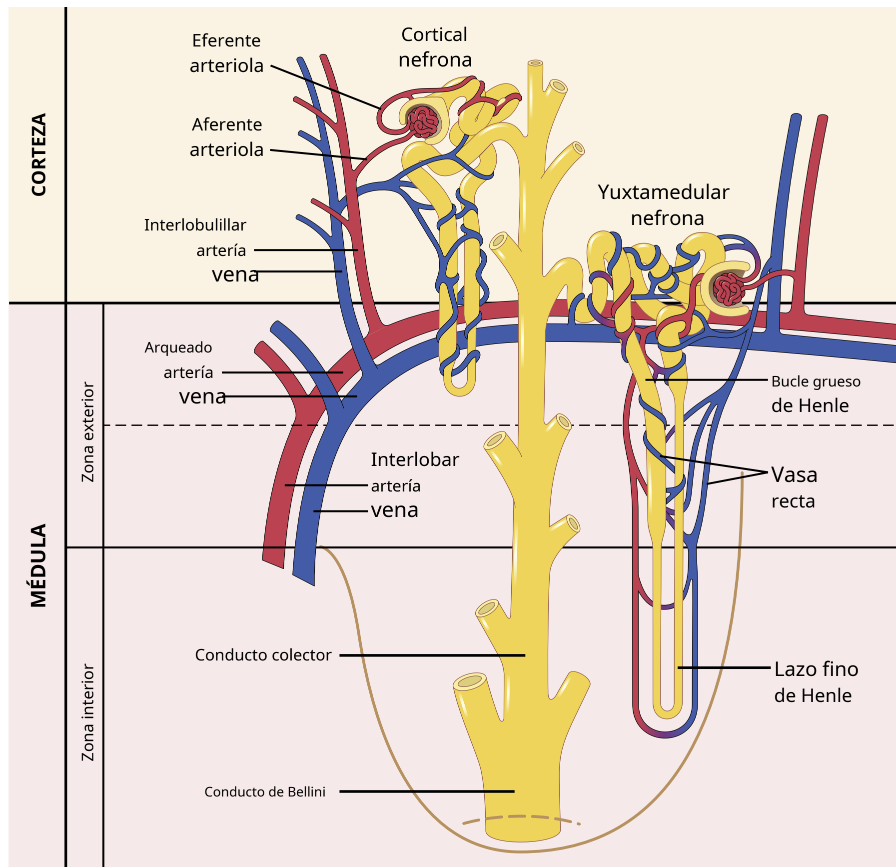


Figura 26-5. Esquema de relaciones entre vasos sanguíneos y estructuras tubulares y diferencias entre nefronas corticales y yuxtamedulares.

si esto falla, al menos provoca un deseo consciente de orinar. Aunque el reflejo de la micción es un reflejo autónomo de la médula espinal, también puede ser inhibido o facilitado por centros en la corteza cerebral o el tronco encefálico.

ANATOMÍA FISIOLÓGICA DE LA VEJIGA

La vejiga urinaria, que se muestra en **Figura 26**-6, es una cámara de músculo liso compuesta de dos partes principales: (1) la *cuerpo*, que es la parte principal de la vejiga en la que se acumula la orina; y (2) el *cuello*, que es una extensión del cuerpo en forma de embudo, que pasa hacia abajo y hacia delante hacia el triángulo urogenital y conecta con la uretra. La parte inferior del cuello de la vejiga también se llama *uretra posterior* debido a su relación con la uretra.

El músculo liso de la vejiga se llama *músculo detrusor*. Sus fibras musculares se extienden en todas direcciones y, cuando se contraen, pueden aumentar la presión en la vejiga de 40 a 60 mm Hg. Por lo tanto, *La contracción del músculo detrusor es un paso importante en el vaciado de la vejiga.*. Las células del músculo liso del músculo detrusor se fusionan entre sí para que existan vías eléctricas de baja resistencia de una célula muscular a la otra. Por lo tanto, un potencial de acción puede extenderse por todo el músculo detrusor, de una célula muscular a la siguiente, para provocar la contracción de toda la vejiga a la vez.

En la pared posterior de la vejiga, inmediatamente por encima del cuello de la vejiga, hay una pequeña área triangular llamada *trígono*. En el vértice más bajo del trígono, el cuello de la vejiga se abre hacia el *uretra posterior*, y los dos uréteres ingresan a la vejiga en los ángulos superiores del trígono. El trígono se puede identificar por el hecho de que su *mucosa*, el revestimiento interno de la vejiga, es liso, en contraste con la mucosa de la vejiga restante, que se pliega para formar *rugae*.

Cada uréter, cuando ingresa a la vejiga, recorre oblicuamente el músculo detrusor y luego pasa de 1 a 2 centímetros por debajo de la mucosa de la vejiga antes de vaciarse en la vejiga.

El cuello de la vejiga (uretra posterior) mide de 2 a 3 centímetros de largo y su pared está compuesta por músculo detrusor entrelazado con una gran cantidad de tejido elástico. El músculo de esta zona se llama *esfínter interno.* Su tono natural normalmente mantiene el cuello de la vejiga y la uretra posterior vacíos de orina y, por lo tanto, evita el vaciado de la vejiga hasta que la presión en la parte principal de la vejiga se eleva por encima de un umbral crítico.

Más allá de la uretra posterior, la uretra pasa a través del *diafragma urogenital*, que contiene una capa de músculo llamada *esfínter externo* de la vejiga. Este músculo es un músculo esquelético voluntario, en contraste con el músculo del cuerpo de la vejiga y el cuello de la vejiga, que es completamente músculo liso. El músculo del esfínter externo es

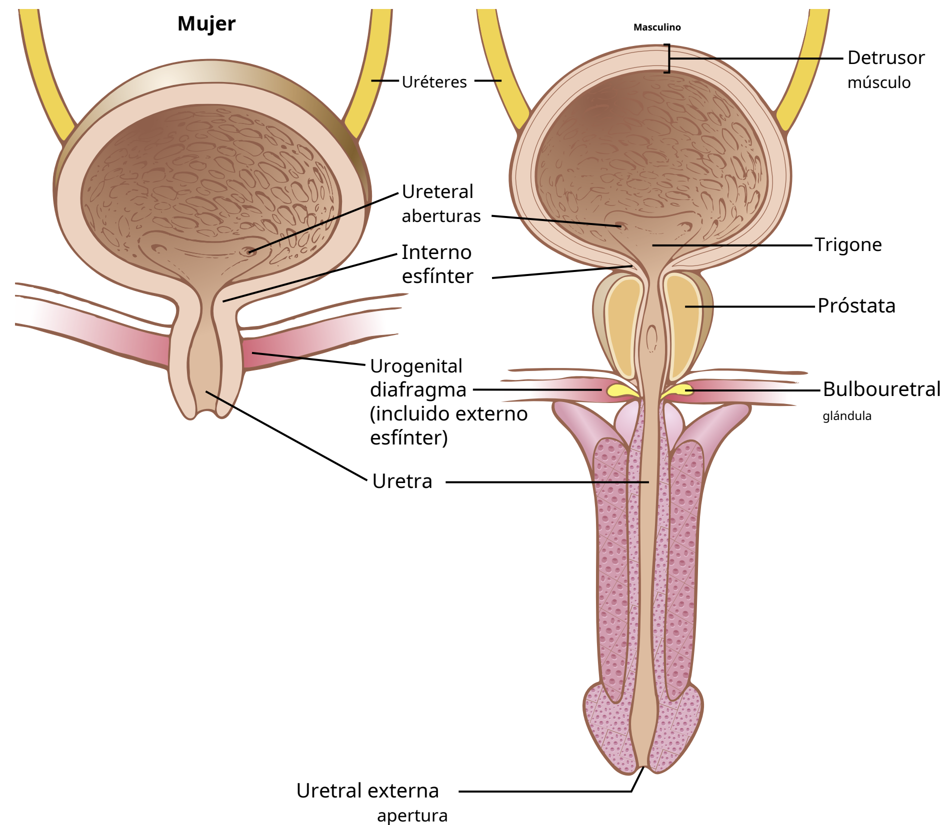


Figura 26-6. Anatomía de la vejiga urinaria y la uretra en hombres y mujeres.

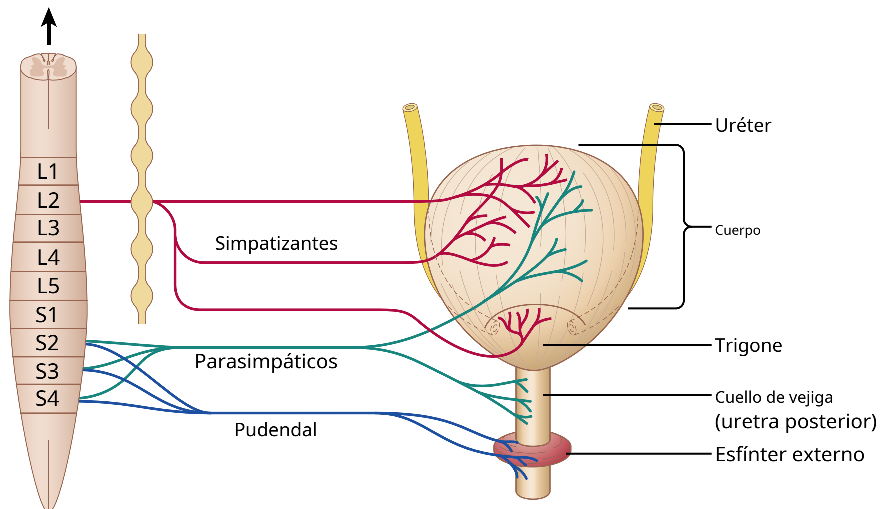


Figura 26-7. Inervación de la vejiga urinaria.

bajo control voluntario del sistema nervioso y se puede utilizar para prevenir conscientemente la micción, incluso cuando controles involuntarios intentan vaciar la vejiga.

Inervación de la vejiga. La principal inervación de la vejiga es a través de la *nervios pélvicos,* que se conectan con la médula espinal a través del *plexo sacro*, principalmente conectando con los segmentos de cable S2 y S3 (**Figura 26**-7). Recorrer los nervios pélvicos son ambos*fibras nerviosas sensoriales* y *fibras nerviosas motoras*. Las fibras sensoriales detectan el grado de estiramiento de la pared de la vejiga. Las señales de estiramiento de la uretra posterior son especialmente fuertes y son principalmente responsable de iniciar los reflejos que provocan el vaciado de la vejiga.

Los nervios motores transmitidos en los nervios pélvicos son *fibras parasimpáticas*. Estas fibras terminan en células ganglionares ubicadas en la pared de la vejiga. Los nervios posganglionares cortos inervan entonces el músculo detrusor.

Además de los nervios pélvicos, otros dos tipos de inervación son importantes en la función de la vejiga. Los más importantes son los*fibras motoras esqueléticas* transmitido a través del *nervio pudendo* al esfínter externo de la vejiga. Estas fibras son*fibras nerviosas somáticas* que inervan y controlan el músculo esquelético voluntario del

esfínter. Además, la vejiga recibe*inervación simpática* desde la cadena simpática a través del *nervios hipogástricos*, conectando principalmente con el segmento L2 de la médula espinal. Estas fibras simpáticas estimulan principalmente los vasos sanguíneos y tienen poco que ver con la contracción de la vejiga. Algunas fibras nerviosas sensoriales también pasan a través de los nervios simpáticos y pueden ser importantes en la sensación de plenitud y, en algunos casos, dolor.

TRANSPORTE DE ORINA DESDE LOS RIÑONES A TRAVÉS DE LOS URETERES Y HACIA LA VEJIGA

La orina que se expulsa de la vejiga tiene esencialmente la misma composición que el líquido que sale de los conductos colectores. No hay cambios significativos en la composición de la orina a medida que fluye a través de los cálices renales y los uréteres hacia la vejiga.

La orina que fluye desde los conductos colectores hacia los cálices renales estira los cálices y aumenta su inherente *actividad del marcapasos*, que a su vez inicia contracciones peristálticas que se extienden a la pelvis renal y luego hacia abajo a lo largo del uréter, forzando así la orina desde la pelvis renal hacia la vejiga. En los adultos, los uréteres normalmente miden de 25 a 35 centímetros (10 a 14 pulgadas) de largo.

Las paredes de los uréteres contienen músculo liso y están inervadas por nervios simpáticos y parasimpáticos, así como por un plexo intramural de neuronas y fibras nerviosas que se extiende a lo largo de toda la longitud de los uréteres. Al igual que con otros músculos lisos viscerales,*Las contracciones peristálticas en el uréter aumentan con la estimulación parasimpática y se inhiben con la estimulación simpática.*

Los uréteres ingresan a la vejiga a través del *músculo detrusor* en la región del trígono de la vejiga, como se muestra en **Figura 26**-6. Normalmente, los uréteres tienen un recorrido oblicuo durante varios centímetros a través de la pared de la vejiga. El tono normal del músculo detrusor en la pared de la vejiga tiende a comprimir el uréter, evitando así el reflujo (reflujo) de orina de la vejiga cuando se acumula presión en la vejiga durante la micción o la compresión de la vejiga. Cada onda peristáltica a lo largo del uréter aumenta la presión dentro del uréter de modo que la región que pasa a través de la pared de la vejiga se abre y permite que la orina fluya hacia la vejiga.

En algunas personas, la distancia que recorre el uréter a través de la pared de la vejiga es menor de lo normal y, por lo tanto, la contracción de la vejiga durante la micción no siempre conduce a la oclusión completa del uréter. Como resultado, parte de la orina en la vejiga se impulsa hacia atrás en el uréter, una condición llamada*reflujo vesicoureteral.* Dicho reflujo puede conducir a un agrandamiento de los uréteres y, si es grave, puede aumentar la presión en los cálices renales y las estructuras de la médula renal, causando daño a estas regiones.

Sensación de dolor en los uréteres y el reflejo ureterrenal. Los uréteres están muy irrigados con dolor.

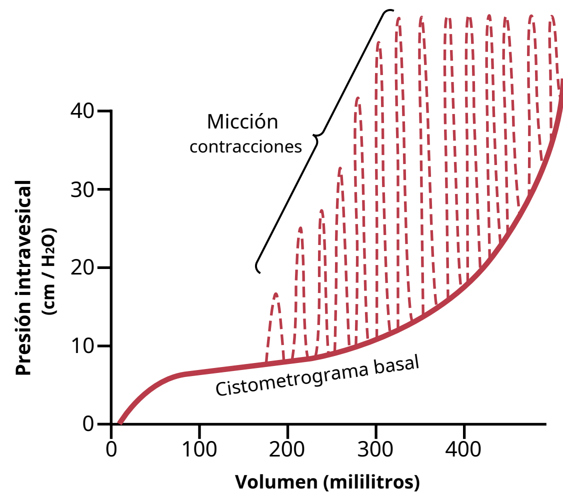


Figura 26-8. Un cistometrograma normal, que muestra también ondas de presión agudas. *(picos discontinuos)* causado por los reflejos de la micción.

fibras nerviosas. Cuando un uréter se bloquea (p. Ej., Por un cálculo ureteral), se produce una constricción refleja intensa, que se asocia con dolor intenso. Además, los impulsos de dolor provocan un reflejo simpático que regresa al riñón para contraer las arteriolas renales, lo que reduce la producción de orina del riñón. Este efecto se llama*reflejo ureterrenal* y es importante para atenuar el flujo de líquido hacia la pelvis de un riñón con un uréter bloqueado.

Llenado de la vejiga y el tono de la pared de la vejiga: el cistometrograma

Figura 26-8 muestra los cambios aproximados en la presión intravesicular a medida que la vejiga se llena de orina. Cuando no hay orina en la vejiga, la presión intravesicular es de aproximadamente 0, pero cuando se acumulan de 30 a 50 mililitros de orina, la presión aumenta a 5 a 10 centímetros de agua. Orina adicional: se pueden acumular 200 a 300 mililitros con solo un pequeño aumento adicional de presión; este nivel constante de presión es causado por el tono intrínseco de la pared de la vejiga. Más allá de los 300 a 400 mililitros, la acumulación de más orina en la vejiga hace que la presión aumente rápidamente.

Superpuestos a los cambios de presión tónica durante el llenado de la vejiga, se encuentran aumentos agudos periódicos de la presión que duran desde unos pocos segundos hasta más de 1 minuto. Los picos de presión pueden elevarse solo unos pocos centímetros de agua o pueden elevarse a más de 100 centímetros de agua. Estos picos de presión se denominan*ondas de micción* en el cistometrograma y son causadas por el reflejo miccional.

REFLEJO DE MICTURICIÓN

Refiriéndose de nuevo a **Figura 26**-8, se puede ver que a medida que la vejiga se llena, muchos se superponen*contracciones miccionales* comienzan a aparecer, como lo muestran los picos punteados. Estos son el resultado de un reflejo de estiramiento iniciado por*receptores de estiramiento sensorial* en la pared de la vejiga, especialmente por los receptores en la uretra posterior cuando esta área comienza a llenarse de

orina a las presiones más altas de la vejiga. Las señales sensoriales de los receptores de estiramiento de la vejiga se conducen a los segmentos sacros del cordón a través del*nervios pélvicos* y luego reflexivamente de nuevo a la vejiga a través de la *fibras nerviosas parasimpáticas* a través de estos mismos nervios.

Cuando la vejiga está solo parcialmente llena, estas contracciones de la micción generalmente se relajan espontáneamente después de una fracción de minuto, los músculos detrusores dejan de contraerse y la presión vuelve a la línea de base. A medida que la vejiga continúa llenándose, los reflejos miccionales se vuelven más frecuentes y provocan mayores contracciones del músculo detrusor.

Una vez que comienza un reflejo de micción, se autorregenera. Es decir, la contracción inicial de la vejiga activa los receptores de estiramiento para provocar un mayor aumento de los impulsos sensoriales de la vejiga y la uretra posterior, lo que provoca un mayor aumento de la contracción refleja de la vejiga; así, el ciclo se repite una y otra vez hasta que la vejiga ha alcanzado un fuerte grado de contracción. Luego, después de unos segundos a más de un minuto, el reflejo autorregenerativo comienza a fatigarse y cesa el ciclo regenerativo del reflejo miccional, lo que permite que la vejiga se relaje.

Por tanto, el reflejo de la micción es un único ciclo completo de los siguientes: (1) aumento progresivo y rápido de la presión; (2) un período de presión sostenida; y (3) retorno de la presión al tono basal de la vejiga. Una vez que se ha producido un reflejo de micción pero no se ha logrado vaciar la vejiga, los elementos nerviosos de este reflejo suelen permanecer en un estado inhibido durante unos minutos a 1 hora o más antes de que se produzca otro reflejo de micción. A medida que la vejiga se llena más y más, los reflejos de la micción ocurren cada vez con más frecuencia y con más fuerza.

Una vez que el reflejo de la micción se vuelve lo suficientemente potente, provoca otro reflejo, que pasa a través del *nervios pudendo* al *esfínter externo* para inhibirlo. Si esta inhibición es más potente en el cerebro que las señales constrictoras voluntarias al esfínter externo, se producirá la micción. De lo contrario, la micción no ocurrirá hasta que la vejiga se llene aún más y el reflejo de la micción se vuelva más poderoso.

Facilitación o inhibición de la micción por el cerebro.

El reflejo de la micción es un reflejo autónomo de la médula espinal, pero puede ser inhibido o facilitado por centros en el cerebro. Estos centros incluyen los siguientes: (1) fuerte*facilitador* y *centros inhibidores en el tronco encefálico, ubicados principalmente en la protuberancia;* y (2) varios *centros ubicados en la corteza cerebral* que son principalmente inhibitorias pero que pueden volverse excitadoras.

El reflejo de la micción es la causa básica de la micción, pero los centros superiores normalmente ejercen el control final de la micción, de la siguiente manera:

1. Los centros superiores mantienen el reflejo de la micción parcialmente inhibido, excepto cuando se desea la micción.
2. Los centros superiores pueden prevenir la micción, incluso si se produce el reflejo miccional, mediante la contracción tónica del esfínter externo de la vejiga hasta que se presente un momento conveniente.
3. Cuando llega el momento de orinar, los centros corticales pueden facilitar los centros sacros de la micción para ayudar a iniciar un reflejo miccional y, al mismo tiempo, inhibir el esfínter urinario externo para que se produzca la micción.

Micción voluntaria generalmente se inicia en el siguiente camino de entrada. Primero, una persona contrae voluntariamente los músculos abdominales, lo que aumenta la presión en la vejiga y permite que la orina adicional ingrese al cuello de la vejiga y la uretra posterior bajo presión, estirando así sus paredes. Esta acción estimula los receptores de estiramiento, lo que excita el reflejo miccional y simultáneamente inhibe el esfínter uretral externo. Por lo general, toda la orina se vaciará, y rara vez quedarán más de 5 a 10 mililitros en la vejiga.

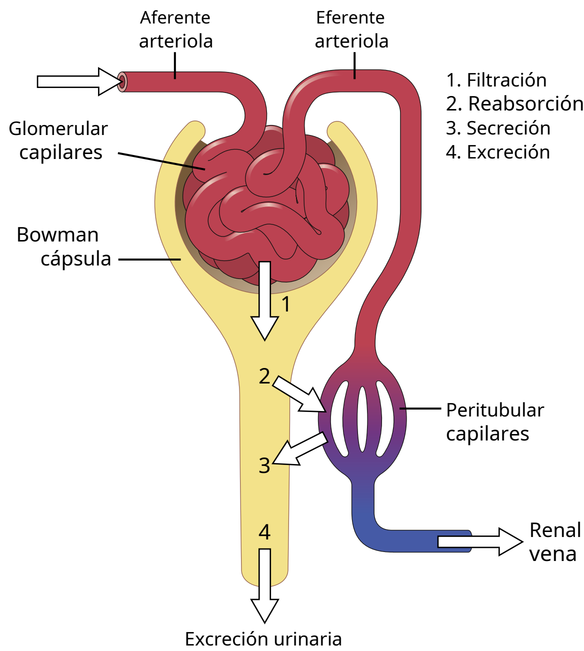
Anormalidades de la micción

Vejiga atónica e incontinencia causada por destrucción ción de fibras nerviosas sensoriales. La contracción del reflejo de la micción no puede ocurrir si se destruyen las fibras nerviosas sensoriales de la vejiga a la médula espinal, evitando así la transmisión de señales de estiramiento desde la vejiga. Cuando esto sucede, una persona pierde el control de la vejiga, a pesar de las fibras eferentes intactas del cordón a la vejiga y a pesar de las conexiones neurogénicas intactas dentro del cerebro. En lugar de vaciarse periódicamente, la vejiga se llena hasta su capacidad y se desborda unas gotas a la vez a través de la uretra. Esta ocurrencia se llama *incontinencia por rebosamiento*.

Una causa común de vejiga atónica es la lesión por aplastamiento de la región sacra de la médula espinal. Ciertas enfermedades también pueden causar daño a las fibras nerviosas de la raíz dorsal que ingresan a la médula espinal. Por ejemplo, la sífilis puede causar fibrosis constrictiva alrededor de las fibras nerviosas de la raíz dorsal, destruyéndolas. Esta condición se llama*tabes dorsal,* y la condición de la vejiga resultante se llama *vejiga tabética*.

Vejiga automática causada por daño de la médula espinal Por encima de la región sacra. Si la médula espinal está dañada por encima de la región sacra pero los segmentos de la médula sacra aún están intactos, aún pueden ocurrir reflejos típicos de la micción. Sin embargo, ya no están controlados por el cerebro. Durante los primeros días a varias semanas después de que se haya producido el daño en la médula, los reflejos de la micción se suprimen debido al estado de choque espinal causado por la pérdida repentina de los impulsos facilitadores del tronco encefálico y el cerebro. Sin embargo, si la vejiga se vacía periódicamente mediante cateterismo para prevenir una lesión vesical causada por un estiramiento excesivo de la vejiga, la excitabilidad del reflejo miccional aumenta gradualmente hasta que regresan los reflejos miccionales típicos; luego, ocurre el vaciamiento periódico (pero no anunciado) de la vejiga.

Vejiga neurogénica desinhibida causada por falta de señales inhibidoras del cerebro. Otra anormalidad de la micción es el llamado *vejiga neurogénica desinhibida,* lo que da como resultado una micción frecuente y relativamente incontrolada. Esta condición se deriva de un daño parcial en la médula espinal o el tronco encefálico que interrumpe la mayoría de las señales inhibitorias. Por lo tanto, los impulsos facilitadores que pasan continuamente por el cordón mantienen los centros sacros tan excitables que incluso una pequeña cantidad de orina provoca un reflejo de micción incontrolable, lo que promueve la micción frecuente.



Excreción = Filtración - Reabsorción + Secreción

Figura 26-9. Procesos renales básicos que determinan la composición de la orina. La tasa de excreción urinaria de una sustancia es igual a la tasa a la que se filtra la sustancia menos su tasa de reabsorción más la tasa a la que se secreta desde la sangre capilar peritubular hacia los túbulos.

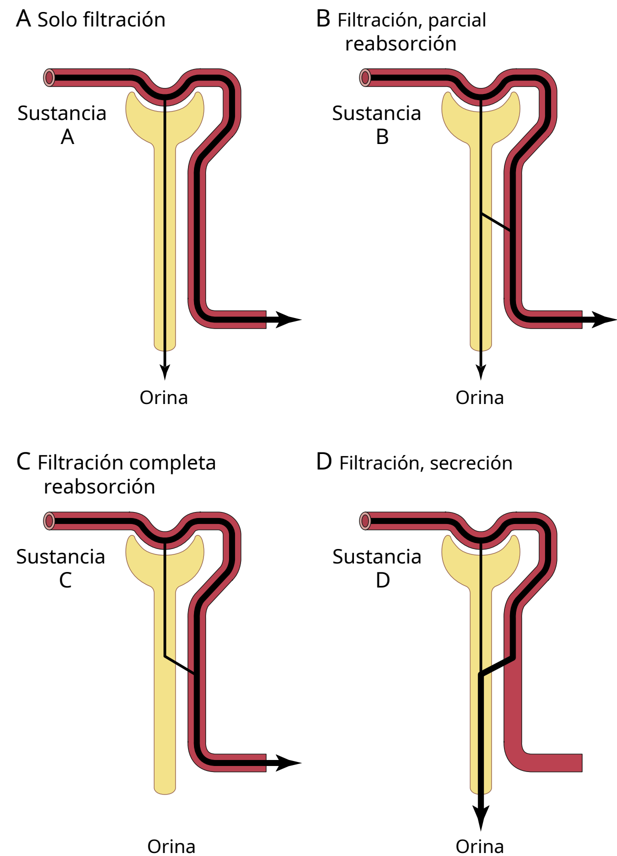


Figura 26-10. Manejo renal de cuatro sustancias hipotéticas. **A,** La sustancia se filtra libremente pero no se reabsorbe. **B,** La sustancia se filtra libremente, pero parte de la carga filtrada se reabsorbe en la sangre. **C,** La sustancia se filtra libremente pero no se excreta en la orina porque toda la sustancia filtrada se reabsorbe de los túbulos a la sangre. **D,** La sustancia se filtra libremente y no se reabsorbe, sino que se secreta desde la sangre capilar peritubular hacia los túbulos renales.

RESULTADOS DE LA FORMACIÓN DE ORINA POR FILTRACIÓN GLOMERULAR, REABSORCIÓN TUBULAR Y SECRECIÓN TUBULAR

Las velocidades a las que se excretan diferentes sustancias en la orina representan la suma de tres procesos renales, que se muestran en **Figura 26**-9: (1) filtración glomerular de sustancias en la sangre; (2) reabsorción de sustancias de los túbulos renales a la sangre; y (3) secreción de sustancias de la sangre a los túbulos renales de la siguiente manera:

Tasa de excreción urinaria
= Tasa de filtración - Tasa de reabsorción + Tasa de secreción

La formación de orina comienza cuando se filtra una gran cantidad de líquido prácticamente libre de proteínas desde los capilares glomerulares hasta la cápsula de Bowman. La mayoría de las sustancias en el plasma, excepto las proteínas, se filtran libremente, por lo que su concentración en el filtrado glomerular en la cápsula de Bowman es casi la misma que en el plasma. A medida que el líquido filtrado sale de la cápsula de Bowman y pasa a través de los túbulos, se modifica por reabsorción de agua y solutos específicos en la sangre o por secreción de otras sustancias de los capilares peritubulares a los túbulos.

Figura 26-10 muestra el manejo renal de cuatro sustancias hipotéticas. La sustancia que se muestra en el panel A se filtra libremente por los capilares glomerulares, pero no se reabsorbe ni se secreta. Por tanto, su tasa de excreción es igual a la velocidad a la que se filtró. Ciertos productos de desecho en el cuerpo, como la creatinina, son manejados por los riñones de esta manera, permitiendo la excreción de esencialmente todo lo que se filtra.

En el panel B, la sustancia se filtra libremente pero también se reabsorbe parcialmente de los túbulos de regreso a la sangre. Por lo tanto, la tasa de excreción urinaria es menor que la tasa de filtración en los capilares glomerulares. En este caso, la tasa de excreción se calcula como la tasa de filtración menos la tasa de reabsorción. Este patrón es típico de muchos de los electrolitos del cuerpo, como los iones de sodio y cloruro.

En el panel C, la sustancia se filtra libremente en los capilares glomerulares, pero no se excreta en la orina porque toda la sustancia filtrada se reabsorbe de los túbulos de nuevo a la sangre. Este patrón ocurre para algunas de las sustancias nutricionales en la sangre, como los aminoácidos y la glucosa, lo que permite que se conserven en los fluidos corporales.

La sustancia del panel D se filtra libremente en los capilares glomerulares y no se reabsorbe, pero se secretan cantidades adicionales de esta sustancia desde el peritubular.

sangre capilar en los túbulos renales. Este patrón ocurre a menudo para los ácidos y bases orgánicos, lo que permite que se eliminen rápidamente de la sangre y se excreten en grandes cantidades en la orina. En este caso, la tasa de excreción se calcula como la tasa de filtración más la tasa de secreción tubular.

Para cada sustancia en el plasma, ocurre una combinación particular de filtración, reabsorción y secreción. La velocidad a la que se excreta la sustancia en la orina depende de las velocidades relativas de estos tres procesos renales básicos.

FILTRACIÓN, REABSORCIÓN Y SECRECIÓN DE DIFERENTES SUSTANCIAS

En general, la reabsorción tubular es cuantitativamente más importante que la secreción tubular en la formación de orina, pero la secreción juega un papel importante en la determinación de las cantidades de iones de potasio e hidrógeno y algunas otras sustancias que se excretan en la orina. La mayoría de las sustancias que deben eliminarse de la sangre, especialmente los productos finales del metabolismo, como la urea, la creatinina, el ácido úrico y los uratos, se reabsorben mal y, por lo tanto, se excretan en grandes cantidades en la orina. Ciertas sustancias y fármacos extraños también se reabsorben mal pero, además, se secretan de la sangre a los túbulos, por lo que sus tasas de excreción son elevadas. Por el contrario, los electrolitos, como los iones de sodio, los iones de cloruro y los iones de bicarbonato, se reabsorben mucho, por lo que solo aparecen pequeñas cantidades en la orina. Ciertas sustancias nutricionales,

Cada uno de los procesos (filtración glomerular, reabsorción tubular y secreción tubular) se regula de acuerdo con las necesidades del cuerpo. Por ejemplo, cuando hay un exceso de sodio en el cuerpo, la velocidad a la que se filtra el sodio generalmente aumenta ligeramente y una fracción más pequeña de el sodio filtrado se reabsorbe, provocando un aumento de la excreción urinaria de sodio.

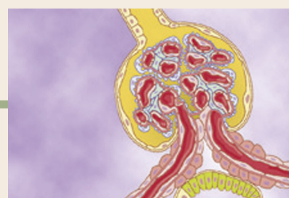
Para la mayoría de las sustancias, las tasas de filtración y reabsorción son extremadamente grandes en relación con las tasas de excreción. Por lo tanto, incluso cambios leves de filtración o reabsorción pueden provocar cambios relativamente grandes en la excreción renal. Por ejemplo, un aumento en la tasa de filtración glomerular (TFG) de solo el 10% (de 180 a 198 L / día) elevaría el volumen de orina 13 veces (de 1,5 a 19,5 L / día) si la reabsorción tubular se mantuviera constante. En realidad, los cambios en la filtración glomerular y la reabsorción tubular suelen actuar de forma coordinada para producir los cambios necesarios en la excreción renal.

¿Por qué se filtran grandes cantidades de solutos y luego se reabsorben en los riñones? Uno podría cuestionar la sabiduría de filtrar cantidades tan grandes de agua y solutos y luego reabsorber la mayoría de estas sustancias. Una ventaja de una TFG alta es que permite que los riñones eliminen rápidamente los productos de desecho del cuerpo que dependen principalmente de la filtración glomerular para su excreción. La mayoría de los productos de desecho son reabsorbidos de manera deficiente por los túbulos y, por lo tanto, dependen de una tasa de filtración glomerular alta para su eliminación efectiva del cuerpo.

Una segunda ventaja de una TFG alta es que permite que todos los fluidos corporales sean filtrados y procesados por los riñones muchas veces al día. Debido a que el volumen de plasma total es solo de aproximadamente 3 litros, mientras que la TFG es de aproximadamente 180 L / día, todo el plasma se puede filtrar y procesar aproximadamente 60 veces al día. Esta alta tasa de filtración glomerular permite que los riñones controlen el volumen y la composición de los fluidos corporales de forma precisa y rápida.

Bibliografía

Consulte la bibliografía para Capítulos 27 para 32.



CAPÍTULO 2 7

Filtración glomerular, flujo sanguíneo renal, y su control

UN ITV

FILTRACIÓN GLOMERULAR: EL PRIMER PASO EN LA FORMACIÓN DE LA ORINA

El primer paso en la formación de la orina es la filtración de grandes cantidades de líquido a través de los capilares glomerulares hacia la cápsula de Bowman, casi 180 L / día. La mayor parte de este filtrado se reabsorbe, dejando solo alrededor de 1 litro de líquido para excretar cada día, aunque la tasa de excreción de líquido renal es muy variable, dependiendo de la ingesta de líquido. La alta tasa de filtración glomerular depende de una alta tasa de flujo sanguíneo renal, así como de las propiedades especiales de las membranas capilares glomerulares. En este capítulo, discutimos las fuerzas físicas que determinan la tasa de filtración glomerular (TFG), así como los mecanismos fisiológicos que regulan la TFG y el flujo sanguíneo renal.

COMPOSICIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR

Como la mayoría de los capilares, los capilares glomerulares son relativamente impermeables a las proteínas, por lo que el líquido filtrado (llamado *filtrado glomerular*) es esencialmente libre de proteínas y desprovisto de elementos celulares, incluidos los glóbulos rojos. Las concentraciones de otros constituyentes del filtrado glomerular, incluida la mayoría de las sales y moléculas orgánicas, son similares a las concentraciones en el plasma. Las excepciones a esta generalización incluyen algunas sustancias de bajo peso molecular, como el calcio y los ácidos grasos, que no se filtran libremente porque están parcialmente unidas a las proteínas plasmáticas. Por ejemplo, casi la mitad del calcio plasmático y la mayoría de los ácidos grasos plasmáticos se unen a proteínas y estas porciones unidas no se filtran a través de los capilares glomerulares.

LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR ES APROXIMADAMENTE EL 20% DEL FLUJO DE PLASMA RENAL

Al igual que otros capilares, los capilares glomerulares filtran el líquido a una velocidad determinada por lo siguiente: (1) el equilibrio de las fuerzas hidrostáticas y osmóticas coloides que actúan a través de la membrana capilar; y (2) el capilar coeficiente de filtración (K_F), el producto de la permeabilidad y la superficie de filtración de los capilares. El glomerular
Los capilares tienen una tasa de filtración mucho más alta que la mayoría de los otros capilares debido a una alta hidrostática glomerular
presión y una gran K_F. En el ser humano adulto promedio, el La TFG es de aproximadamente 125 ml / min o 180 L / día. La fracción del flujo de plasma renal que se filtra (la fracción de filtración) tiene un promedio de aproximadamente 0,2, lo que significa que aproximadamente el 20% del plasma que fluye a través del riñón se filtra a través de los capilares glomerulares (**Figura 27-1**). La fracción de filtración se calcula de la siguiente manera:

fracción de filtración = TFG / flujo plasmático renal

MEMBRANA CAPILAR GLOMERULAR

La membrana capilar glomerular es similar a la de otros capilares, excepto que tiene tres capas principales (en lugar de las dos habituales): (1) la *endotelio* del capilar; (2) una*membrana basal*; y (3) una capa de*células epiteliales (podocitos)* que rodea la superficie exterior de la membrana basal capilar (**Figura 27-2**). Juntas, estas capas forman la barrera de filtración que, a pesar de las tres capas, filtra varios cientos de veces más agua y solutos que la membrana capilar habitual. Incluso con esta alta tasa de filtración, la membrana capilar glomerular normalmente filtra solo una pequeña cantidad de proteínas plasmáticas.

La alta tasa de filtración a través de la membrana capilar glomerular se debe en parte a sus características especiales. El capilar*endotelio* está perforado por miles de pequeños agujeros llamados *fenestrae*, similar a los capilares fenestrados que se encuentran en el hígado, aunque más pequeños que las fenestras del hígado. Aunque las fenestraciones son relativamente grandes, las proteínas de las células endoteliales están ricamente dotadas de cargas negativas fijas que dificultan el paso de las proteínas plasmáticas.

Rodeando el endotelio está el *membrana basal*, que consiste en una red de fibrillas de colágeno y proteoglicanos que tienen grandes espacios por donde pueden filtrarse grandes cantidades de agua y pequeños solutos. La membrana basal dificulta enormemente la filtración de proteínas plasmáticas, en parte debido a las fuertes cargas eléctricas negativas asociadas con los proteoglicanos.

La parte final de la membrana glomerular es una capa de células epiteliales (podocitos) que recubren la superficie exterior del glomérulo. Estos podocitos no son continuos, pero tienen largos procesos similares a pies (pedicelos) que rodean la superficie externa de los capilares (ver**Figura 27-2**). El pie

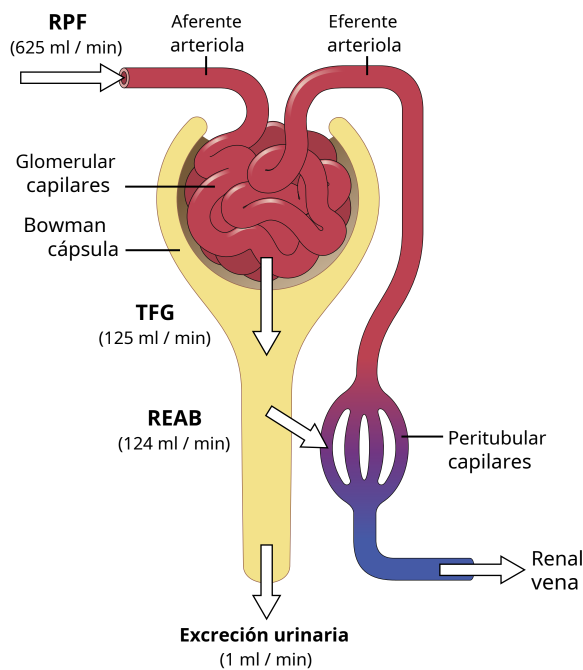


Figura 27-1. Valores promedio de flujo plasmático renal total (FPR), tasa de filtración glomerular (TFG), reabsorción tubular (REAB) y tasa de flujo urinario. RPF es igual al flujo sanguíneo renal × (1 - hematocrito). Tenga en cuenta que la TFG promedia alrededor del 20% de la RPF, mientras que la tasa de flujo de orina es menos del 1% de la TFG. Por lo tanto, normalmente se reabsorbe más del 99% del líquido filtrado. La fracción de filtración es GFR / RPF.

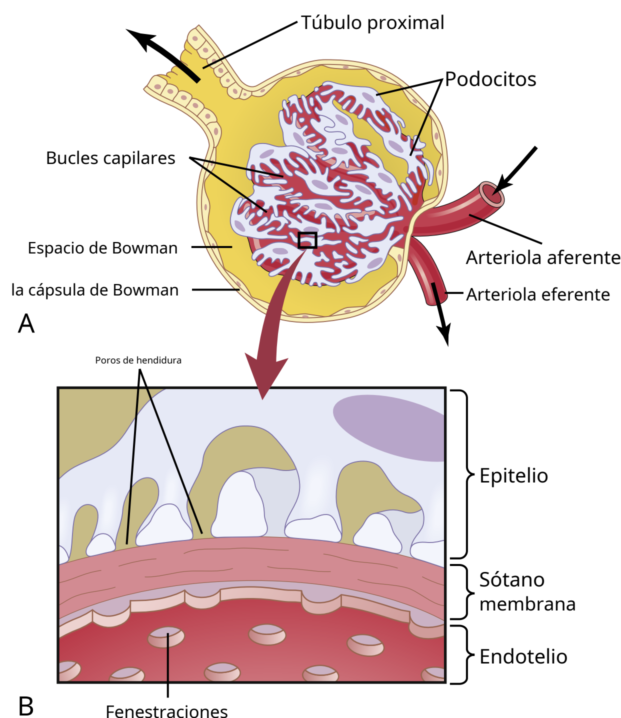


Figura 27-2. A,Ultraestructura básica de los capilares glomerulares. **B,** Sección transversal de la membrana capilar glomerular y sus componentes principales: endotelio capilar, membrana basal y epitelio (podocitos).

Tabla 27-1 Filtrabilidad de sustancias por capilares glomerulares según el peso molecular

Sustancia	Peso molecular	Filtrabilidad
Agua	18	1.0
Sodio	23	1.0
Glucosa	180	1.0
Inulina	5500	1.0
Mioglobina	17.000	0,75
Albúmina	69.000	0,005

los procesos están separados por espacios llamados *poros abiertos* a través del cual se mueve el filtrado glomerular. Las células epiteliales, que también tienen cargas negativas, proporcionan una restricción adicional a la filtración de proteínas plasmáticas. Por tanto, todas las capas de la pared capilar glomerular proporcionan una barrera para la filtración de proteínas plasmáticas, pero permiten una filtración rápida del agua y la mayoría de los solutos en el plasma.

Filtrabilidad de solutos inversamente relacionada con su tamaño. La membrana capilar glomerular es más gruesa que la mayoría de los demás capilares, pero también es mucho más porosa y, por lo tanto, filtra el líquido a una velocidad alta. A pesar de la alta tasa de filtración, la barrera de filtración glomerular es selectiva para determinar qué moléculas se filtrarán, en función de su tamaño y carga eléctrica.

Tabla 27-1 enumera el efecto del tamaño molecular sobre la filtrabilidad de diferentes moléculas. Una filtrabilidad de 1.0 significa que la sustancia se filtra tan libremente como el agua, mientras que una filtrabilidad de 0.75 significa que la sustancia se filtra solo un 75% tan rápido como el agua. Tenga en cuenta que los electrolitos como el sodio y los pequeños compuestos orgánicos como la glucosa se filtran libremente. A medida que el peso molecular de la molécula se acerca al de la albúmina, la filtrabilidad disminuye rápidamente, acercándose a cero.

Las moléculas grandes cargadas negativamente se filtran con menos facilidad que las moléculas cargadas positivamente de igual tamaño molecular. El diámetro molecular de la proteína plasmática albúmina es sólo de unos 6 nanómetros, mientras que se cree que los poros de la membrana glomerular son de unos 8 nanómetros (80 angstroms [Å]). Sin embargo, la albúmina no puede filtrarse debido a su carga negativa y la repulsión electrostática ejercida por las cargas negativas de los proteoglicanos de la pared capilar glomerular.

Figura 27-3. muestra cómo la carga eléctrica afecta la filtración de dextranos de diferentes pesos moleculares por el glomérulo. Los dextranos son polisacáridos que se pueden fabricar como moléculas neutras o con cargas negativas o positivas. Tenga en cuenta que para cualquier radio molecular dado, las moléculas cargadas positivamente se filtran mucho más fácilmente que las moléculas cargadas negativamente. Los dextranos neutros también se filtran más fácilmente que los dextranos cargados negativamente de igual peso molecular. los

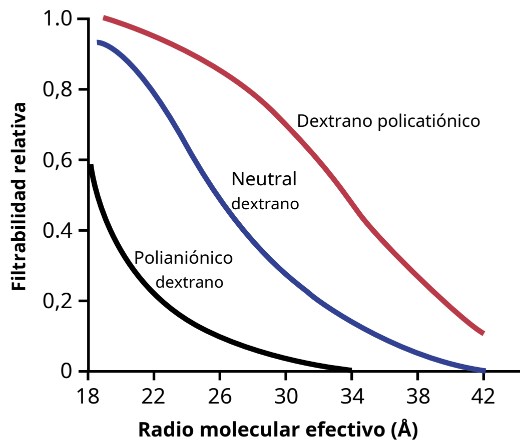


Figura 27-3. Efecto del radio molecular y la carga eléctrica del dextrano sobre su filtrabilidad por los capilares glomerulares. Un valor de 1.0 indica que la sustancia se filtra tan libremente como el agua, mientras que un valor de 0 indica que no se filtra. Los dextranos son polisacáridos que pueden fabricarse como moléculas neutras o con cargas negativas o positivas y con diferentes pesos moleculares.

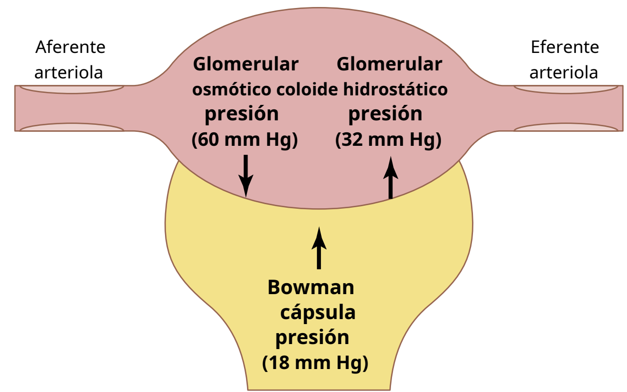
La razón de estas diferencias en la filtrabilidad es que las cargas negativas de la membrana basal y los podocitos proporcionan un medio importante para restringir moléculas grandes cargadas negativamente, incluidas las proteínas plasmáticas.

Nefropatía de cambios mínimos y aumento de la permeabilidad glomerular a las proteínas plasmáticas. En *nefropatía por cambios mínimos*, los glomérulos se vuelven más permeables a las proteínas plasmáticas, aunque pueden parecer normales cuando se observan con un microscopio óptico estándar. Sin embargo, cuando se observan a gran aumento con un microscopio electrónico, los glomérulos suelen mostrar podocitos aplanados con procesos del pie que pueden desprenderse de la membrana basal glomerular.*(borramiento de podocitos)*.

Las causas de la nefropatía por cambios mínimos no están claras, pero pueden estar relacionadas, al menos en parte, con una respuesta inmunológica y una secreción anormal de citocinas por parte de las células T que lesionan los podocitos y aumentan su permeabilidad a algunas de las proteínas de menor peso molecular, especialmente la albúmina. Esta mayor permeabilidad permite que las proteínas sean filtradas por los capilares glomerulares y excretadas en la orina, una condición conocida como*proteinuria* o *albuminuria*. La nefropatía por cambios mínimos es más común en niños pequeños, pero también puede ocurrir en adultos, especialmente en aquellos que tienen trastornos autoinmunes.

DETERMINANTES DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

La TFG está determinada por lo siguiente: (1) la suma de las fuerzas osmóticas hidrostáticas y coloides a través de la membrana glomerular, que da la *presión neta de filtración seguro*; y (2) el glomerular K_F. Expresado matemáticamente,



Filtración neta presión (10 mm Hg)	=	Glomerular hidrostático presión (60 mm Hg)	-	Bowman cápsula presión (18 mm Hg)	-	Glomerular osmótico coloide presión (32 mm Hg)

Figura 27-4. Resumen de las fuerzas que provocan la filtración por los capilares glomerulares. Los valores mostrados son estimaciones para seres humanos sanos.

la TFG es igual al producto de K_F y la presión neta de filtración:

$$TFG = K_F \times \text{Presión de filtración neta}$$

La presión de filtración neta representa la suma de las fuerzas osmóticas hidrostáticas y coloides que favorecen o se oponen a la filtración a través de los capilares glomerulares (**Figura 27-4.**). Estas fuerzas incluyen lo siguiente: (1) presión hidrostática dentro de los capilares glomerulares (glomerular presión hidrostática, P_{GRAMO}), que favorece la filtración; (2) la presión hidrostática en la cápsula de Bowman (P_B) fuera de los capilares, que se opone a la filtración; (3) el color presión osmótica loidea del plasma capilar glomerular proteínas (π_{GRAMO}), que se opone a la filtración; y (4) la presión osmótica coloide de las proteínas en la cápsula de Bowman (π_B), que favorece la filtración. En condiciones normales, la concentración de proteína en el filtrado glomerular es tan baja que la presión osmótica coloide del líquido de la cápsula de Bowman se considera cero.

Por tanto, la TFG se puede expresar de la siguiente manera:

$$TFG = K_F \times (PAG_{GRAMO} - PAG_B - \pi_{GRAMO} + \pi_B)$$

Aunque los valores normales para los determinantes de la TFG no se han medido directamente en humanos, se han estimado en animales como perros y ratas. Con base en los resultados en animales de experimentación, se cree que las fuerzas normales aproximadas que favorecen y se oponen a la filtración glomerular en humanos son las siguientes (ver**Figura 27-4.**):

Fuerzas que favorecen la filtración (mmHg)	
Presión hidrostática glomerular Presión osmótica	60
coloidal de la cápsula de Bowman	0
Fuerzas opuestas a la filtración (mm Hg)	
Presión hidrostática de la cápsula de Bowman	18
Presión osmótica coloide capilar glomerular	32

Por lo tanto, la presión de filtración neta = 60 - 18 - 32 = + 10 mmHg.

Algunos de estos valores pueden cambiar notablemente en diferentes condiciones fisiológicas, mientras que otros se alteran principalmente en estados patológicos, como se analiza más adelante.

AUMENTO DEL COEFICIENTE DE FILTRACIÓN CAPILAR GLOMERULAR AUMENTA LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR

La K_F es una medida del producto de la conductividad hidráulica y el área de superficie de los capilares glomerulares. La K_F no se puede medir directamente, pero se puede estimar experimentalmente dividiendo la TFG por el filtrado neto. presión de tracción:

$$K_F = GFR / \text{Presión de filtración neta}$$

Debido a que la TFG total para ambos riñones es de aproximadamente 125 ml / min y la presión neta de filtración es de 10 mmHg, la normal K_F se calcula en aproximadamente 12,5 ml / min por mm Hg de presión de filtración. Cuando K_F se expresa por 100 gramos de peso del riñón, tiene un promedio de 4,2 ml / min por mm Hg, un valor unas 400 veces más alto que el K_F de la mayoría de los demás sistemas capilares del cuerpo. La media K_F de muchos otros tejidos en el cuerpo es solo alrededor de 0.01 ml / min por mm Hg / 100 g. Este alto K_F para los capilares glomerulares contribuye a su rápida tasa de líquido filtración.

Aunque aumentó K_F aumenta la TFG y disminuye K_F reduce la TFG, cambios en K_F Probablemente no proporcionen un mecanismo primario para la regulación diaria normal. lación de la TFG. Algunas enfermedades, sin embargo, reducen el K_F reduciendo el número de capilares glomerulares funcionales ies (reduciendo así la superficie de filtración) o aumentando el grosor de la membrana capilar glomerular y reduciendo su conductividad hidráulica. Por ejemplo, la hipertensión crónica no controlada puede graduarse reducir K_F aumentando el grosor de la membrana basal del capilar glomerular y, finalmente, Dañando los capilares tan severamente que hay una pérdida de función capilar.

EL AUMENTO DE LA PRESIÓN HIDROSTÁTICA DE LA CÁPSULA DE BOWMAN DISMINUYE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Las mediciones directas de la presión hidrostática en la cápsula de Bowman y en diferentes puntos del túbulo proximal en animales de experimentación utilizando micropipetas han sugerido que una estimación razonable de la presión de la cápsula de Bowman en humanos es de aproximadamente 18 mmHg en condiciones normales. El aumento de la presión hidrostática en la cápsula de Bowman reduce la TFG, mientras que la disminución de esta presión aumenta la TFG. Sin embargo, los cambios en la presión de la cápsula de Bowman normalmente no sirven como un medio principal para regular la TFG.

En ciertos estados patológicos asociados con la obstrucción del tracto urinario, la presión de la cápsula de Bowman puede aumentar notablemente, provocando una reducción importante de la TFG. Por ejemplo, la precipitación de calcio o de ácido úrico puede conducir a la formación de cálculos que se alojan en el tracto urinario, a menudo en el uréter, obstruyendo así el flujo de salida del tracto urinario y aumentando la presión de la cápsula de Bowman. Esta situación reduce la TFG y eventualmente puede causar *hidronefrosis* (distensión y dilatación de la pelvis renal y los cálices) y pueden dañar o incluso destruir el riñón a menos que se alivie la obstrucción.

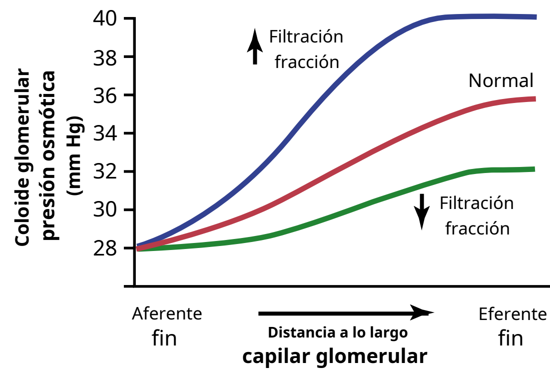


Figura 27-5. Aumento de la presión osmótica coloide en el plasma que fluye a través del capilar glomerular. Normalmente, aproximadamente una quinta parte del líquido de los capilares glomerulares se filtra hacia la cápsula de Bowman, concentrando así las proteínas plasmáticas que no se filtran. Los aumentos en la fracción de filtración (tasa de filtración glomerular / flujo plasmático renal) aumentan la velocidad a la que aumenta la presión osmótica coloide plasmática a lo largo del capilar glomerular; las disminuciones en la fracción de filtración tienen el efecto contrario.

EL AUMENTO DE LA PRESIÓN OSMÓTICA DEL COLOIDE CAPILAR GLOMERULAR DISMINUYE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

A medida que la sangre pasa de la arteriola aferente a través de los capilares glomerulares a las arteriolas eferentes, la concentración de proteína plasmática aumenta aproximadamente un 20% (**Figura 27-5.**). La razón de este aumento es que aproximadamente una quinta parte del líquido de los capilares se filtra hacia la cápsula de Bowman, lo que concentra las proteínas plasmáticas glomerulares que no se filtran. Suponiendo que la presión osmótica coloidal normal del plasma que ingresa a los capilares glomerulares es de 28 mm Hg, este valor suele elevarse a unos 36 mm Hg cuando la sangre alcanza el extremo eferente de los capilares. Por lo tanto, la presión osmótica coloidal promedio de las proteínas plasmáticas de los capilares glomerulares se encuentra a medio camino entre 28 y 36 mm Hg, o alrededor de 32 mm Hg.

Dos factores que influyen en la presión osmótica coloide capilar glomerular son los siguientes: (1) la presión osmótica coloidal plasmática arterial; y (2) la fracción de plasma filtrada por los capilares glomerulares (fracción de filtración). El aumento de la presión osmótica coloidal plasmática arterial eleva la presión osmótica coloidal capilar glomerular, que a su vez tiende a disminuir la TFG.

El aumento de la fracción de filtración también concentra las proteínas plasmáticas y aumenta la presión osmótica coloide glomerular. (ver **Figura 27-5.**). Debido a que la fracción de filtración se define como la TFG dividida por el flujo plasmático renal, la fracción de filtración se puede aumentar elevando la TFG o

reduciendo el flujo plasmático renal. Por ejemplo, una reducción en el flujo plasmático renal sin un cambio inicial en la TFG tendería a aumentar la fracción de filtración, lo que elevaría la presión osmótica coloide capilar glomerular y tendería a reducir la TFG. Por esta razón, los cambios en el flujo sanguíneo renal pueden influir en la TFG independientemente de los cambios en la presión hidrostática glomerular.

Con el aumento del flujo sanguíneo renal, inicialmente se filtra una fracción menor del plasma fuera de los capilares glomerulares, lo que provoca un aumento más lento de la presión osmótica coloide capilar glomerular y un efecto menos inhibidor sobre la TFG. *En consecuencia, incluso con una presión hidrostática glomerular constante*, *una mayor tasa de flujo sanguíneo hacia el glomérulo tiende a aumentar la TFG y una menor tasa de flujo sanguíneo hacia el glomérulo tiende a disminuir la TFG.*

AUMENTO DE LA PRESIÓN HIDROSTÁTICA CAPILAR GLOMERULAR AUMENTA LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Se ha estimado que la presión hidrostática capilar glomerular es de aproximadamente 60 mm Hg en condiciones normales. Los cambios en la presión hidrostática glomerular sirven como el medio principal para la regulación fisiológica de la TFG. Los aumentos de la presión hidrostática glomerular elevan la TFG, mientras que las disminuciones de la presión hidrostática glomerular reducen la TFG.

La presión hidrostática glomerular está determinada por tres variables, cada una de las cuales está bajo control fisiológico: (1) *presion arterial*; (2)*resistencia arteriolar aferente*; y (3)*resistencia arteriolar eferente*.

El aumento de la presión arterial tiende a elevar la presión hidrostática glomerular y, por tanto, a aumentar la TFG. Sin embargo, como se discutirá más adelante, este efecto es amortiguado por mecanismos autorreguladores que mantienen una presión glomerular relativamente constante a medida que fluctúa la presión arterial.

El aumento de la resistencia de las arteriolas aferentes reduce la presión hidrostática glomerular y disminuye la TFG (**Figura 27-6.**). Por el contrario, la dilatación de las arteriolas aferentes aumenta la presión hidrostática glomerular y la TFG.

La constricción de las arteriolas eferentes aumenta la resistencia al flujo de salida de los capilares glomerulares. Este mecanismo eleva la presión hidrostática glomerular y, siempre que el aumento de la resistencia eferente no reduzca demasiado el flujo sanguíneo renal, la TFG aumenta ligeramente (ver**Figura 27-6.**). Sin embargo, debido a que la constricción arteriolar eferente también reduce el flujo sanguíneo renal, la fracción de filtración y la presión osmótica coloide glomerular aumentan a medida que aumenta la resistencia arteriolar eferente. Por lo tanto, si la constricción de las arteriolas eferentes es grave (más de aproximadamente un aumento de tres veces en la resistencia arteriolar eferente), el aumento de la presión osmótica coloide excede el aumento de la presión hidrostática capilar glomerular causado por la constricción arteriolar eferente. Cuando ocurre esta situación, el*fuerza neta* porque la filtración en realidad disminuye, lo que provoca una reducción de la TFG.

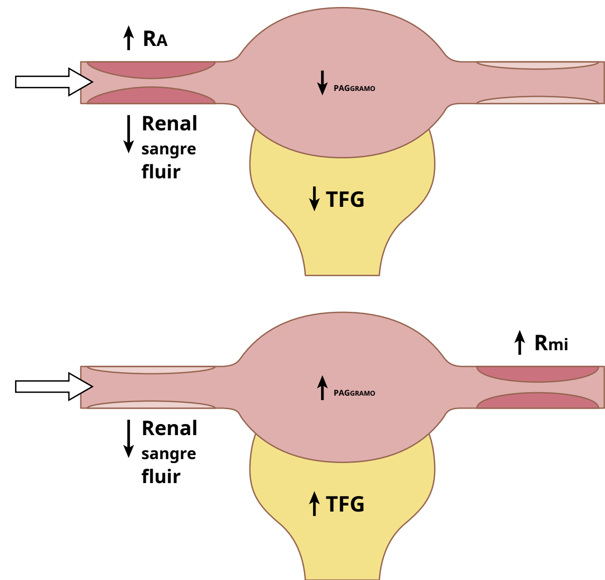


Figura 27-6. Efecto de los aumentos de la resistencia arteriolar aferente (RA, *panel superior*) o resistencia arteriolar eferente (Rmi, *panel inferior*) en el flujo sanguíneo renal, presión hidrostática glomerular (PGRAMO) y glomerular tasa de filtración (TFG).

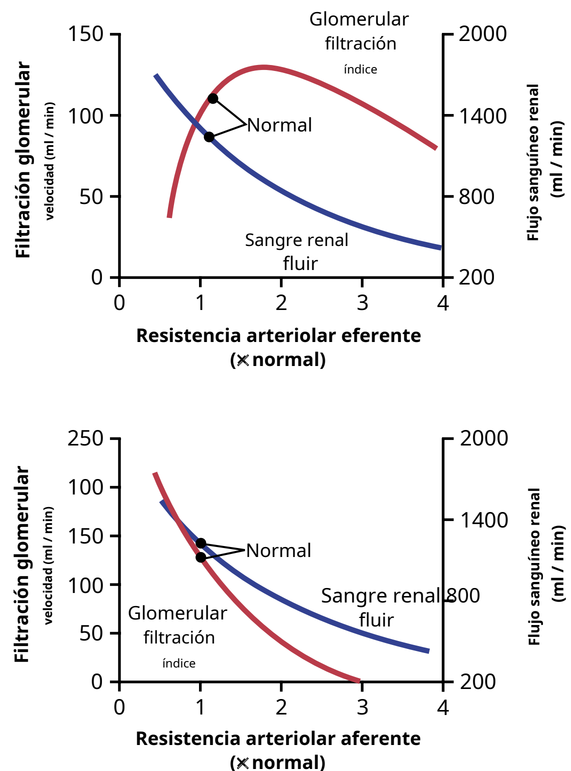


Figura 27-7. Efecto del cambio en la resistencia arteriolar aferente o la resistencia arteriolar eferente sobre la tasa de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal.

Por tanto, la constricción arteriolar eferente tiene un efecto bifásico sobre la TFG (**Figura 27-7.**). A niveles moderados de constricción, hay un ligero aumento de la TFG pero, con una constricción grave, hay una disminución de la TFG. La causa principal de la eventual disminución de la TFG es la siguiente. A medida que la constricción eferente se vuelve severa y el plasma

Cuadro 27-2 Factores que pueden disminuir el glomerular Tasa de filtración

Físico Determinantes[a]	Causas fisiológicas o fisiopatológicas
$\downarrow K_F \rightarrow \downarrow TFG$	Enfermedad renal, diabetes mellitus, hipertensión, envejecimiento
$\uparrow PAG_B \rightarrow \downarrow TFG$	Obstrucción del tracto urinario (p. Ej., Cálculos renales)
$\uparrow \pi_{GRAMO} \rightarrow \downarrow TFG$	↓ Flujo sanguíneo renal, aumento de las proteínas plasmáticas.
$\downarrow PAG_{GRAMO} \rightarrow \downarrow TFG$	
$\downarrow A_{PAG} \rightarrow \downarrow PAG_{GRAMO}$	↓ Presión arterial (solo tiene un pequeño efecto debido a la autorregulación)
$\downarrow R_{mi} \rightarrow \downarrow PAG_{GRAMO}$	↓ Angiotensina II (medicamentos que bloquean la formación de angiotensina II)
$\uparrow R_A \rightarrow \downarrow PAG_{GRAMO}$	↑ Actividad simpática, hormonas vasoconstrictoras (p. Ej., Noradrenalina, endotelina)

[a]Los cambios opuestos en los determinantes suelen aumentar la TFG.
A_{PAG}, Presión arterial sistémica; TFG: tasa de filtración glomerular; K_F, coeficiente de filtración glomerular; PAG_B, Presión hidrostática de la cápsula de Bowman; π_{GRAMO}, presión osmótica coloide capilar glomerular; PAG_{GRAMO}, presión hidrostática capilar glomerular; R_A, resistencia arteriolar aferente; R_{mi}, resistencia arteriolar eferente.

aumenta la concentración de proteínas, hay un rápido aumento no lineal en la presión osmótica coloide causado por el efecto Donnan; Cuanto mayor es la concentración de proteína, más rápidamente aumenta la presión osmótica coloide debido a la interacción de los iones unidos a las proteínas plasmáticas, que también ejercen un efecto osmótico, como se analiza enCapítulo 16. En resumen, la constricción de las arteriolas aferentes reduce la TFG. Sin embargo, el efecto de la constricción arteriolar eferente depende de la gravedad de la constricción; la constricción eferente moderada aumenta la TFG, pero la constricción eferente grave (más del triple de aumento de la resistencia) tiende a reducir la TFG.

Cuadro 27-2 resume los factores que pueden disminuir la TFG.

FLUJO DE SANGRE RENAL

En un hombre de 70 kg, el flujo sanguíneo combinado a través de ambos riñones es de aproximadamente 1100 ml / min, o aproximadamente el 22% del gasto cardíaco. Teniendo en cuenta que los dos riñones constituyen solo alrededor del 0,4% del peso corporal total, se puede ver fácilmente que reciben un flujo sanguíneo extremadamente alto en comparación con otros órganos.

Al igual que con otros tejidos, el flujo sanguíneo suministra nutrientes a los riñones y elimina los productos de desecho. Sin embargo, el flujo sanguíneo elevado a los riñones supera con creces esta necesidad. El propósito de este flujo adicional es suministrar suficiente plasma para las altas tasas de filtración glomerular que son necesarias para la regulación precisa de los volúmenes de fluidos corporales y las concentraciones de solutos. Como era de esperar, los mecanismos que regulan el flujo sanguíneo renal están estrechamente relacionados con el control de la TFG y las funciones excretoras de los riñones.

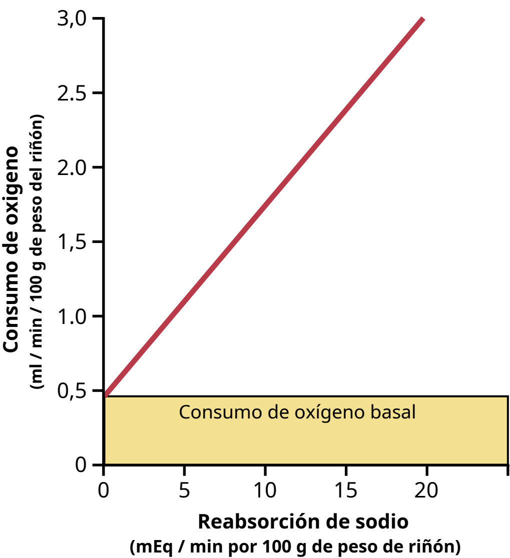


Figura 27-8. Relación entre el consumo de oxígeno y la reabsorción de sodio en los riñones de los perros. *(De Kramer K, Deetjen P: [Relación del consumo de oxígeno renal con el suministro de sangre y la filtración glomerular durante las variaciones de la presión arterial.] Pflugers Arch Physiol 271: 782, 1960.)*

FLUJO DE SANGRE RENAL Y CONSUMO DE OXÍGENO

Por gramo de peso, los riñones normalmente consumen oxígeno al doble de la velocidad del cerebro, pero tienen casi siete veces el flujo sanguíneo del cerebro. Por tanto, el oxígeno suministrado a los riñones supera con creces sus necesidades metabólicas y la extracción de oxígeno arterial-venosa es relativamente baja en comparación con la de la mayoría de los demás tejidos.

Una gran fracción del oxígeno consumido por los riñones está relacionada con la alta tasa de reabsorción de sodio activo por los túbulos renales. Si se reducen el flujo sanguíneo renal y la TFG, y se filtra menos sodio, se reabsorbe menos sodio y se consume menos oxígeno. Por tanto, el consumo renal de oxígeno varía en proporción a la reabsorción de sodio tubular renal, que a su vez está estrechamente relacionada con la TFG y la tasa de sodio filtrado (**Figura 27-8.**). Si la filtración glomerular cesa por completo, también cesa la reabsorción renal de sodio y el consumo de oxígeno disminuye a aproximadamente una cuarta parte de lo normal. Este consumo de oxígeno residual refleja las necesidades metabólicas básicas de las células renales.

DETERMINANTES DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL

El flujo sanguíneo renal (RBF) se determina mediante el gradiente de presión a través de la vasculatura renal (la diferencia entre las presiones hidrostáticas de la arteria renal y la vena renal), dividido por la resistencia vascular renal total:

$$RBF = \frac{(\text{Presión de la arteria renal - Presión de la vena renal})}{\text{Resistencia vascular renal total}}$$

La presión de la arteria renal es aproximadamente igual a la presión arterial sistémica y la presión de la vena renal tiene un promedio de 3 a 4 mm Hg en la mayoría de las condiciones. Como en otros vasculares

Tabla 27-3 Presiones aproximadas y resistencias vasculares en la circulación de un riñón normal

	Presión en el recipiente (mm Hg)		Porcentaje de Total Renal Vascular Resistencia
Embarcación	Comienzo	Fin	
Arteria renal	100	100	≈0
Interlobar, arqueado, e interlobulillar arterias	≈100	85	≈dieciséis
Arteriola aferente	85	60	≈26
Capilares glomerulares	60	59	≈1
Arteriola eferente	59	18	≈43
Capilares peritubulares	18	8	≈10
Interlobar, interlobular, y venas arqueadas	8	4	≈4
Vena renal	4	≈4	≈0

lechos, la resistencia vascular total a través de los riñones está determinada por la suma de las resistencias en los segmentos de vasculatura individuales, incluidas las arterias, arteriolas, capilares y venas (**Tabla 27-3**).

La mayor parte de la resistencia vascular renal reside en tres segmentos principales: arterias interlobulillares, arteriolas aferentes y arteriolas eferentes. La resistencia de estos vasos está controlada por el sistema nervioso simpático, diversas hormonas y mecanismos locales de control renal interno, como se comenta más adelante. Un aumento de la resistencia de cualquiera de los segmentos vasculares de los riñones tiende a reducir el flujo sanguíneo renal, mientras que una disminución de la resistencia vascular aumenta el flujo sanguíneo renal si las presiones de la arteria renal y la vena renal permanecen constantes.

Aunque los cambios en la presión arterial tienen alguna influencia en el flujo sanguíneo renal, los riñones tienen mecanismos efectivos para mantener el flujo sanguíneo renal y la TFG relativamente constantes en un rango de presión arterial entre 80 y 170 mm Hg, un proceso llamado *autorregulación*. Esta capacidad de autorregulación se produce a través de mecanismos intrínsecos a los riñones, como se analiza más adelante en este capítulo.

EL FLUJO DE SANGRE EN VASA RECTA DE LA MÉDULA RENAL ES BAJO EN COMPARACIÓN CON EL FLUJO DE CORTEZA RENAL

La parte exterior del riñón, la corteza renal, recibe la mayor parte del flujo sanguíneo del riñón. El flujo sanguíneo en la médula renal representa solo del 1% al 2% del flujo sanguíneo renal total. El flujo a la médula renal es suministrado por una porción especializada del sistema capilar peritubular llamada *vasa recta*. Estos vasos descienden a la médula en paralelo con las asas de Henle y luego regresan junto con las asas de Henle y regresan a la corteza antes de vaciarse en el sistema venoso. Como se discutió enCapítulo 29, los vasa recta juegan un papel importante al permitir que los riñones formen orina concentrada.

Cuadro 27-4 Hormonas y autacoides que influyen en la tasa de filtración glomerular (TFG)

Hormona o autacoide	Efecto sobre la TFG
Noradrenalina	↓
Epinefrina	↓
Endotelina	↓
Angiotensina II	↔ (previene ↓)
Prostaglandinas de óxido nítrico	↑
derivado del endotelio	↑

CONTROL FISIOLÓGICO DE LA FILTRACIÓN GLOMERULAR Y EL FLUJO SANGUÍNEO RENAL

El determinante de la TFG más variable y sujeto a control fisiológico es la presión hidrostática glomerular. Esta variable, a su vez, está influenciada por el sistema nervioso simpático, las hormonas, los autacoides (sustancias vasoactivas que se liberan en los riñones y actúan localmente) y otros controles de retroalimentación que son intrínsecos a los riñones.

LA ACTIVACIÓN FUERTE DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO DISMINUYE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Esencialmente, todos los vasos sanguíneos de los riñones, incluidas las arteriolas aferentes y eferentes, están ricamente inervados por fibras nerviosas simpáticas. La fuerte activación de los nervios simpáticos renales puede constreñir las arteriolas renales y disminuir el flujo sanguíneo renal y la TFG. La estimulación simpática moderada o leve tiene poca influencia sobre el flujo sanguíneo renal y la TFG. Por ejemplo, la activación refleja del sistema nervioso simpático resultante de una disminución moderada de la presión en los barorreceptores del seno carotídeo o en los receptores cardiopulmonares tiene poca influencia sobre el flujo sanguíneo renal o la TFG. Sin embargo, como se discutió enCapítulo 28, incluso los aumentos leves de la actividad simpática renal pueden estimular la liberación de renina y aumentar la reabsorción tubular renal, provocando una disminución de la excreción de sodio y agua.

Los nervios simpáticos renales parecen ser los más importantes en la reducción de la TFG durante las alteraciones agudas graves que duran de unos minutos a unas pocas horas, como las provocadas por la reacción de defensa, la isquemia cerebral o la hemorragia grave.

CONTROL HORMONAL Y AUTACOIDE DE LA CIRCULACIÓN RENAL

Varias hormonas y autacoides pueden influir en la TFG y el flujo sanguíneo renal, como se resume en **Cuadro 27-4**.

La norepinefrina, la epinefrina y la endotelina restringen los vasos sanguíneos renales y disminuyen la tasa de filtración glomerular. Las hormonas que contraen las arteriolas aferentes y eferentes, provocando reducciones en la TFG y el flujo sanguíneo renal, incluyen *norepinefrina* y *epinefrina* liberado de la médula suprarrenal. En general, los niveles sanguíneos de estas hormonas son paralelos a la actividad del sistema nervioso simpático; por tanto, la noradrenalina y la epinefrina tienen poca influencia sobre la hemodinámica renal, excepto en condiciones asociadas con una fuerte activación del sistema nervioso simpático, como una hemorragia grave.

Otro vasoconstrictor, *endotelina*, es un péptido que puede ser liberado por las células endoteliales vasculares dañadas de los riñones, así como por otros tejidos. El papel fisiológico de este autacoide no se comprende completamente. Sin embargo, la endotelina puede contribuir a la hemostasia (minimizando la pérdida de sangre) cuando se corta un vaso sanguíneo, lo que daña el endotelio y libera este poderoso vasoconstrictor. Los niveles plasmáticos de endotelina también aumentan en muchas enfermedades asociadas con lesión vascular, como toxemia del embarazo, insuficiencia renal aguda y uremia crónica, y pueden contribuir a la vasoconstricción renal y la TFG disminuida en algunas de estas afecciones fisiopatológicas.

La angiotensina II restringe preferentemente las arteriolas eferentes en la mayoría de las condiciones fisiológicas. Un potente vasoconstrictor renal, *angiotensina II*, puede considerarse una hormona circulante y un producto local *autacoide* o *hormona paracrina* porque se forma en los riñones y en la circulación sistémica. Los receptores de angiotensina II están presentes en prácticamente todos los vasos sanguíneos de los riñones. Sin embargo, los vasos sanguíneos preglomerulares, especialmente las arteriolas aferentes, parecen estar relativamente protegidos de la constricción mediada por angiotensina II en la mayoría de las condiciones fisiológicas asociadas con la activación del sistema renina-angiotensina, como durante una dieta baja en sodio o presión de perfusión renal reducida debido a estenosis de la arteria renal. Esta protección se debe a la liberación de vasodilatadores, especialmente*óxido nítrico* y *prostaglandinas*, que contrarrestan los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II en estos vasos sanguíneos.

Sin embargo, las arteriolas eferentes son muy sensibles a la angiotensina II. Debido a que la angiotensina II constriñe preferentemente las arteriolas eferentes en la mayoría de las condiciones fisiológicas, el aumento de los niveles de angiotensina II eleva la presión hidrostática glomerular al tiempo que reduce el flujo sanguíneo renal. Debe tenerse en cuenta que el aumento de la formación de angiotensina II generalmente ocurre en circunstancias asociadas con disminución de la presión arterial o depleción de volumen, que tienden a disminuir la TFG. En estas circunstancias, el aumento del nivel de angiotensina II, al contraer las arteriolas eferentes, ayuda a*evitar* Disminuye la presión hidrostática glomerular y la TFG. Sin embargo, al mismo tiempo, la reducción del flujo sanguíneo renal causada por la constricción arteriolar eferente contribuye a la disminución del flujo a través de los capilares peritubulares, lo que a su vez aumenta la reabsorción de sodio y agua, como se describe en Capitulo 28.

Por tanto, los niveles elevados de angiotensina II que se producen con una dieta baja en sodio o con una depleción de volumen ayudan a mantener la TFG y la excreción normal de productos de desecho metabólicos, como urea y creatinina, que dependen de la filtración glomerular para su excreción. Al mismo tiempo, la constricción de las arteriolas eferentes inducida por la angiotensina II aumenta la reabsorción tubular de sodio y agua, lo que ayuda a restaurar el volumen sanguíneo y la presión arterial. Este efecto de la angiotensina II para ayudar a autorregular la TFG se analiza con más detalle más adelante en este capítulo.

El óxido nítrico derivado del endotelio disminuye la resistencia vascular renal y aumenta la tasa de filtración glomerular. Un autacoide que disminuye la resistencia vascular renal y es liberado por el endotelio vascular en todo el cuerpo es *óxido nítrico derivado del endotelio*. Un nivel basal de producción de óxido nítrico parece ser importante para mantener la vasodilatación de los riñones y la excreción normal de sodio y agua. Por tanto, la administración de fármacos que inhiben la formación de óxido nítrico aumenta la resistencia vascular renal y reduce la TFG y la excreción urinaria de sodio, lo que eventualmente provoca hipertensión arterial. En algunos pacientes hipertensos o en pacientes con aterosclerosis, el daño del endotelio vascular y la producción alterada de óxido nítrico pueden contribuir a un aumento de la vasoconstricción renal y a una presión arterial elevada.

Las prostaglandinas y la bradicinina disminuyen la resistencia vascular renal y tienden a aumentar la tasa de filtración glomerular. Las prostaglandinas (PGE2 y PGI2) y la bradicinina actúan como hormonas y autacoides que causan vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo renal y aumento de la TFG. Estas sustancias se discuten enCapítulo 17. Aunque estos vasodilatadores no parecen ser de gran importancia en la regulación del flujo sanguíneo renal o la TFG en condiciones normales, pueden amortiguar los efectos vasoconstrictores renales de los nervios simpáticos o la angiotensina.
II, especialmente sus efectos para contraer las arteriolas aferentes.

Al oponerse a la vasoconstricción de las arteriolas aferentes, las prostaglandinas ayudan a prevenir reducciones excesivas de la TFG y del flujo sanguíneo renal. En condiciones estresantes, como la depleción de volumen o después de una cirugía, la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como la aspirina, que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede provocar reducciones significativas de la TFG.

AUTOREGULACIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR Y DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL

Los mecanismos de retroalimentación intrínsecos a los riñones normalmente mantienen el flujo sanguíneo renal y la TFG relativamente constantes, a pesar de los cambios marcados en la presión arterial.

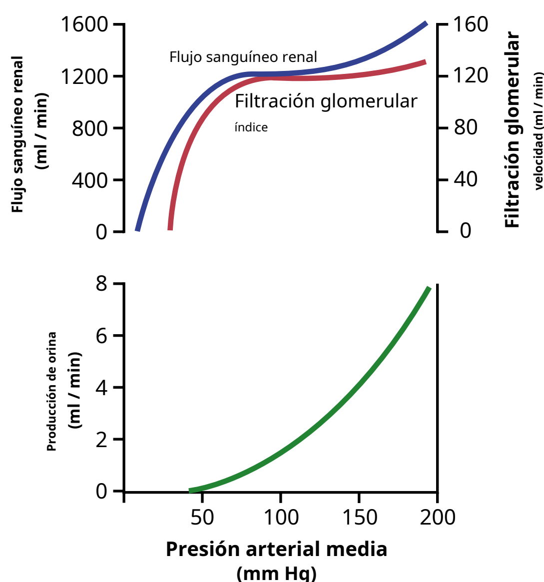


Figura 27-9. Autorregulación del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular, pero falta de autorregulación del flujo urinario durante los cambios en la presión arterial renal.

Estos mecanismos aún funcionan en los riñones perfundidos con sangre que se han eliminado del cuerpo, independientemente de las influencias sistémicas. Esta relativa constancia de la TFG y el flujo sanguíneo renal se denomina *autorregulación* (**Figura 27-9.**).

La función principal de la autorregulación del flujo sanguíneo en la mayoría de los tejidos, además de los riñones, es mantener el suministro de oxígeno y nutrientes a un nivel normal y eliminar los productos de desecho del metabolismo, a pesar de los cambios en la presión arterial. En los riñones, el flujo sanguíneo normal es mucho mayor que el requerido para estas funciones. La función principal de la autorregulación en los riñones es mantener una tasa de filtración glomerular relativamente constante y permitir un control preciso de la excreción renal de agua y solutos.

La TFG normalmente permanece relativamente constante, a pesar de las considerables fluctuaciones de la presión arterial que ocurren durante las actividades habituales de una persona. Por ejemplo, una disminución de la presión arterial hasta tan solo 70 a 75 mm Hg o un aumento tan alto como 160 a 180 mm Hg generalmente cambia la TFG en menos del 10%. En general, el flujo sanguíneo renal se autorregula en paralelo con la TFG, pero la TFG se autorregula de forma más eficaz en determinadas condiciones.

Importancia de la autorregulación de la tasa de filtración glomerular para prevenir cambios extremos en la excreción renal

Aunque los mecanismos autorreguladores renales no son perfectos, sí previenen cambios potencialmente grandes en la TFG y la excreción renal de agua y solutos que de otro modo ocurrirían con cambios en la presión arterial. Se puede comprender la importancia cuantitativa de la autorregulación considerando las magnitudes relativas de filtración glomerular, reabsorción tubular y excreción renal y los cambios en la excreción renal que se producirían sin mecanismos autorreguladores.

Normalmente, la TFG es de aproximadamente 180 L / día y la reabsorción tubular es de 178,5 L / día, lo que deja 1,5 L / día de líquido para excretar en la orina. En ausencia de autorregulación, un aumento relativamente pequeño de la presión arterial (de 100 a 125 mm Hg) causaría un aumento similar del 25% en la TFG (de aproximadamente 180 a 225 L / día). Si la reabsorción tubular se mantuviera constante en 178,5 l / día, el flujo de orina aumentaría a 46,5 l / día (la diferencia entre la TFG y la reabsorción tubular), un aumento total de orina de más de 30 veces. Debido a que el volumen total de plasma es sólo de unos 3 litros, tal cambio agotaría rápidamente el volumen sanguíneo.

En realidad, los cambios en la presión arterial suelen tener un efecto mucho menor sobre el volumen de orina por dos razones: (1) la autorregulación renal evita grandes cambios en la TFG que de otro modo ocurrirían; y (2) existen mecanismos de adaptación adicionales en los túbulos renales que hacen que aumenten su tasa de reabsorción cuando aumenta la TFG, un fenómeno conocido como *equilibrio glomerulotubular* (discutido en Capitulo 28). Incluso con estos mecanismos de control especiales, los cambios en la presión arterial todavía tienen efectos significativos sobre la excreción renal de agua y sodio; este efecto se conoce como *diuresis por presión* o *natriuresis por presión*, y es crucial en la regulación de los volúmenes de fluidos corporales y la presión arterial, como se analiza en Capítulos 19 y 30.

RETROALIMENTACIÓN TUBULOGLOMERULAR Y AUTOREGULACIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Los riñones tienen un mecanismo de retroalimentación especial que vincula los cambios en la concentración de cloruro de sodio en la mácula densa con el control de la resistencia arteriolar renal y la autorregulación de la TFG. Esta retroalimentación ayuda a asegurar un suministro relativamente constante de cloruro de sodio al túbulo distal y ayuda a prevenir fluctuaciones falsas en la excreción renal que de otro modo ocurrirían. En muchas circunstancias, esta retroalimentación autorregula el flujo sanguíneo renal y la TFG en paralelo. Sin embargo, debido a que este mecanismo está dirigido específicamente a estabilizar el suministro de cloruro de sodio al túbulo distal, ocurren casos en los que la TFG se autorregula a expensas de cambios en el flujo sanguíneo renal, como se analiza más adelante. En otros casos, este mecanismo puede causar cambios en la TFG en respuesta a cambios primarios en la reabsorción de cloruro de sodio en los túbulos renales.

El mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular tiene dos componentes que actúan juntos para controlar la TFG: (1) un mecanismo de retroalimentación arteriolar aferente; y (2) un mecanismo de retroalimentación arteriolar eferente. Estos mecanismos de retroalimentación dependen de disposiciones anatómicas especiales de la *complejo yuxtaglomerular* (**Figura 27-10.**).

El complejo yuxtaglomerular consta de *células de la mácula densa* en la porción inicial del túbulo distal y *células yuxtaglomerulares* en las paredes de las arteriolas aferentes y eferentes. La mácula densa es un grupo especializado

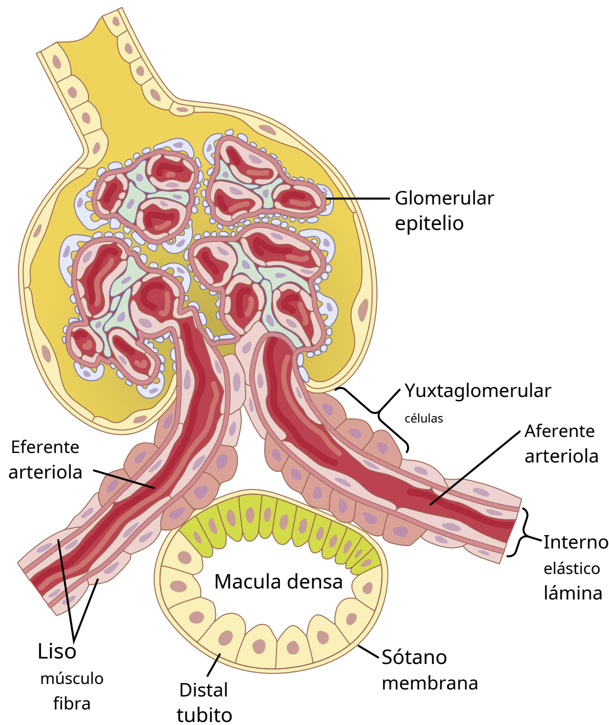


Figura 27-10. Estructura del aparato yuxtaglomerular, demostrando su posible papel de retroalimentación en el control de la función de la nefrona.

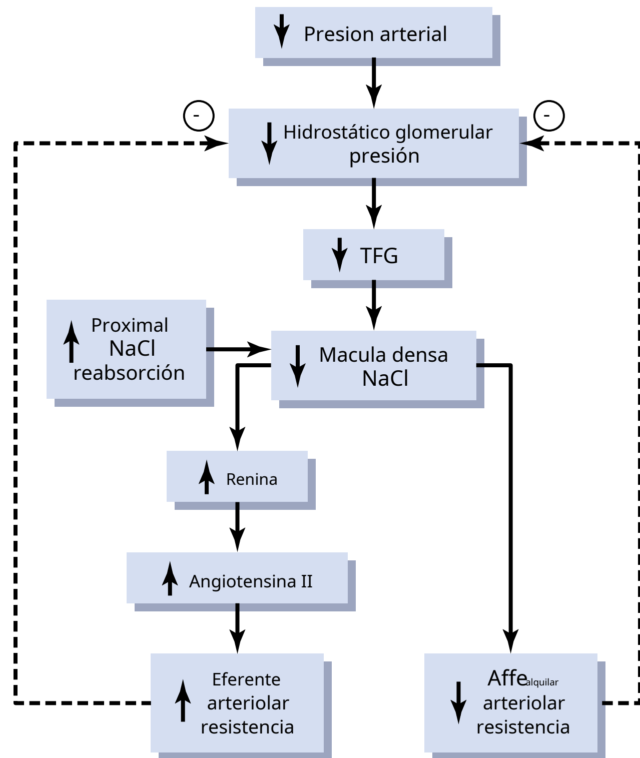


Figura 27-11. Mecanismo de retroalimentación de la mácula densa para la autorregulación de la presión hidrostática glomerular y la tasa de filtración glomerular (TFG) durante la disminución de la presión arterial renal.

de células epiteliales en los túbulos distales que entra en estrecho contacto con las arteriolas aferentes y eferentes. Las células de la mácula densa contienen el aparato de Golgi, que consta de orgánulos secretores intracelulares dirigidos hacia las arteriolas, lo que sugiere que estas células pueden estar secretando una sustancia hacia las arteriolas.

La disminución del cloruro de sodio de la mácula densa causa dilatación de las arteriolas aferentes y aumento de la liberación de renina. Las células de la mácula densa detectan cambios en el suministro de cloruro de sodio al túbulo distal a través de señales que no se comprenden completamente. Los estudios experimentales han sugerido que una GFR disminuida ralentiza la velocidad de flujo en el asa de Henle, lo que aumenta la reabsorción del porcentaje de iones de sodio y cloruro entregados al asa ascendente de Henle y, por lo tanto, reduce la concentración de cloruro de sodio en las células de la mácula densa. Esta disminución en la concentración de cloruro de sodio inicia una señal de la mácula densa que tiene dos efectos (**Figura 27-11.**): (1) disminuye la resistencia al flujo sanguíneo en las arteriolas aferentes, lo que eleva la presión hidrostática glomerular y ayuda a que la TFG vuelva a la normalidad; y (2) aumenta la liberación de renina de las células yuxtaglomerulares de las arteriolas aferentes y eferentes, que son los principales lugares de almacenamiento de renina. La renina liberada de estas células funciona como una enzima para aumentar la formación de angiotensina I, que se convierte en angiotensina II. Por último, la angiotensina II contrae las arteriolas eferentes, lo que aumenta la presión hidrostática glomerular y ayuda a que la TFG vuelva a la normalidad.

Estos dos componentes del mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular, que operan juntos por medio de la estructura anatómica especial del aparato yuxtaglomerular, proporcionan señales de retroalimentación a las arteriolas aferentes y eferentes para una autorregulación eficiente de la TFG durante los cambios en la presión arterial. Cuando ambos mecanismos funcionan juntos, la TFG cambia solo unos pocos puntos porcentuales, incluso con grandes fluctuaciones en la presión arterial entre los límites de 75 y 160 mm Hg.

El bloqueo de la formación de angiotensina II reduce aún más la tasa de filtración glomerular durante la hipoperfusión renal. Como se mencionó anteriormente, una acción constrictor preferencial de la angiotensina II sobre las arteriolas eferentes ayuda a prevenir reducciones graves de la presión hidrostática glomerular y la TFG cuando la presión de perfusión renal cae por debajo de lo normal. La administración de fármacos que bloquean la formación de angiotensina II (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) o que bloquean la acción de la angiotensina II (antagonistas de los receptores de angiotensina II) pueden producir reducciones de la TFG mayores de lo habitual cuando la presión arterial renal desciende por debajo de lo normal. Por lo tanto, una complicación importante del uso de estos medicamentos para tratar a pacientes que tienen hipertensión debido a estenosis de la arteria renal (bloqueo parcial de la arteria renal) es una disminución severa de la TFG que, en algunos casos, puede causar insuficiencia renal aguda. Sin embargo,

AUTOREGULACIÓN MIOGÉNICA DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL Y TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Otro mecanismo que contribuye al mantenimiento de un flujo sanguíneo renal relativamente constante y de la TFG es la capacidad de los vasos sanguíneos individuales para resistir el estiramiento durante el aumento de la presión arterial, lo que se conoce como la *mecanismo miogénico*. Los estudios de vasos sanguíneos individuales (especialmente arteriolas pequeñas) en todo el cuerpo han demostrado que responden al aumento de la tensión de la pared o al estiramiento de la pared mediante la contracción del músculo liso vascular. El estiramiento de la pared vascular permite un mayor movimiento de iones de calcio desde el líquido extracelular hacia las células, lo que hace que se contraigan a través de los mecanismos discutidos enCapítulo 8. Esta contracción evita el estiramiento excesivo del vaso y, al mismo tiempo, al aumentar la resistencia vascular, ayuda a prevenir aumentos excesivos del flujo sanguíneo renal y de la TFG cuando aumenta la presión arterial.

Aunque el mecanismo miogénico probablemente opera en la mayoría de las arteriolas en todo el cuerpo, algunos fisiólogos han cuestionado su importancia en el flujo sanguíneo renal y la autorregulación de la TFG porque este mecanismo sensible a la presión no tiene forma de detectar directamente cambios en el flujo sanguíneo renal o la TFG per se. Por otro lado, este mecanismo puede ser más importante para proteger al riñón de una lesión inducida por hipertensión. En respuesta a aumentos repentinos de la presión arterial, la respuesta constrictor miogénica en las arteriolas aferentes se produce en segundos y, por lo tanto, atenúa la transmisión del aumento de la presión arterial a los capilares glomerulares.

La ingesta alta de proteínas y la hiperglucemia aumentan el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular. A pesar de que El flujo sanguíneo renal y la TFG son relativamente estables en la mayoría de las condiciones, hay circunstancias en las que estas variables cambian significativamente. Por ejemplo,*Se sabe que una ingesta alta de proteínas aumenta el flujo sanguíneo renal y la TFG.*. Con una dieta alta en proteínas a largo plazo, como una que contiene grandes cantidades de carne, los aumentos en la TFG y el flujo sanguíneo renal se deben en parte al crecimiento de los riñones. Sin embargo, la TFG y el flujo sanguíneo renal también aumentan entre un 20% y un 30% en 1 o 2 horas después de que una persona ingiera una comida rica en proteínas.

Una posible explicación del aumento de la TFG es la siguiente. Una comida rica en proteínas libera aminoácidos en la sangre, que se reabsorben en los túbulos proximales. Debido a que los aminoácidos y el sodio se reabsorben juntos por cotransporte en los túbulos proximales, el aumento de la reabsorción de aminoácidos también estimula la reabsorción de sodio. Este aumento de la reabsorción de sodio disminuye el suministro de sodio a la mácula densa (ver**Figura 27-12.**), que provoca una disminución de la resistencia de las arteriolas aferentes mediada por retroalimentación tubuloglomerular, como se discutió anteriormente. La disminución de la resistencia arteriolar aferente aumenta el flujo sanguíneo renal y la TFG, lo que permite que la excreción de sodio se mantenga a un nivel casi normal mientras aumenta la excreción de los productos de desecho del metabolismo de las proteínas, como la urea.

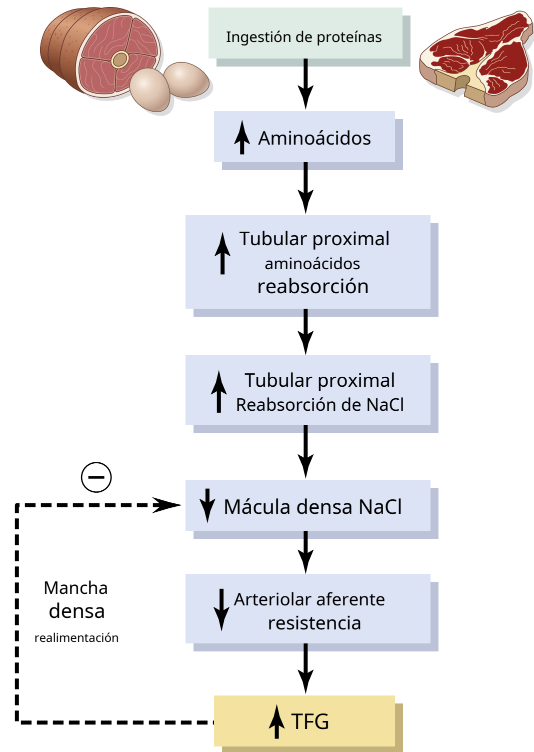


Figura 27-12. Posible papel de la retroalimentación de la mácula densa en la mediación del aumento de la tasa de filtración glomerular (TFG) después de una comida rica en proteínas.

Un mecanismo similar también puede explicar los marcados aumentos en el flujo sanguíneo renal y la TFG que ocurren con grandes aumentos en los niveles de glucosa en sangre en personas con diabetes mellitus no controlada. Debido a que la glucosa, como algunos de los aminoácidos, también se reabsorbe junto con el sodio en el túbulo proximal, el aumento de la entrega de glucosa a los túbulos hace que reabsorban el exceso de sodio junto con la glucosa. Este aumento de la reabsorción de sodio, a su vez, disminuye la concentración de cloruro de sodio en la mácula densa, lo que activa una dilatación de las arteriolas aferentes mediada por retroalimentación tubuloglomerular y los aumentos subsiguientes del flujo sanguíneo renal y la TFG.

Estos ejemplos demuestran que el flujo sanguíneo renal y la TFG per se no son las variables primarias controladas por el mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular. El propósito principal de esta retroalimentación es asegurar un suministro constante de cloruro de sodio al túbulo distal, donde tiene lugar el procesamiento final de la orina. Por lo tanto, las alteraciones que tienden a aumentar la reabsorción de cloruro de sodio en los sitios tubulares antes de la mácula densa tienden a provocar un aumento del flujo sanguíneo renal y de la TFG, lo que ayuda a que la liberación distal de cloruro de sodio vuelva a la normalidad, de modo que se puedan mantener las tasas normales de excreción de sodio y agua. (ver**Figura 27-12.**).

Una secuencia opuesta de eventos ocurre cuando se reduce la reabsorción tubular proximal. Por ejemplo, cuando los túbulos proximales están dañados (lo que puede ocurrir como resultado de una intoxicación por metales pesados, como el mercurio, o grandes dosis de fármacos, como las tetraciclinas), su capacidad para reabsorber el cloruro de sodio disminuye. Como consecuencia, se administran grandes cantidades de cloruro de sodio al túbulo distal y, sin la compensación adecuada, causarían rápidamente un agotamiento excesivo del volumen. Una de las respuestas compensatorias importantes parece ser una

Tabla 27-5 Algunas condiciones que influyen en el flujo sanguíneo renal (RBF) y la filtración glomerular Tasa (TFG)

Condición	**RBF**	**TFG**
Envejecimiento	↓	↓
Alto contenido de proteína en la dieta	↑	↑
Hiperglucemia[a]	↑	↑
Obesidad[a]	↑	↑
Alta ingesta de NaCl[a]	↑	↑
Glucocorticoides	↑	↑
Fiebre, pirógenos	↑	↑

[a]Se refiere a los efectos tempranos, antes del desarrollo de la lesión glomerular. que puede ocurrir con hiperglucemia crónica, obesidad e ingesta elevada de sal.

vasoconstricción renal mediada por retroalimentación tubuloglomerular que ocurre en respuesta al aumento de la entrega de cloruro de sodio a la mácula densa en estas circunstancias. Estos ejemplos demuestran de nuevo la importancia de este mecanismo de retroalimentación para asegurar que los túbulos distales reciban la velocidad adecuada de liberación de cloruro de sodio, otros solutos de líquido tubular y volumen de líquido tubular de modo que se excreten cantidades adecuadas de estas sustancias en la orina.

Otros factores que influyen en el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular. La TFG y el flujo sanguíneo renal son bajos al nacer, se acercan a los niveles normales de los adultos después de aproximadamente 2 años de vida y, en ausencia de enfermedad renal, se mantienen relativamente constantes hasta la cuarta década. A partir de entonces, la TFG disminuye entre un 5% y un 10% por década, aunque existe una variabilidad considerable entre los individuos. Esta disminución de la TFG coincide con la deficiencia de óxido nítrico, aumento del estrés oxidativo y pérdida de nefronas funcionales, lo que puede estar relacionado en parte con el aumento de la presión arterial, trastornos metabólicos y otras agresiones que causan daño glomerular acumulativo con el envejecimiento.

Los hombres tienen un flujo sanguíneo renal y una tasa de filtración glomerular más altos que las mujeres, incluso cuando se corrige la masa corporal. Sin embargo, los hombres también tienen una disminución más rápida de la TFG con el envejecimiento que las mujeres premenopáusicas. Aunque los mecanismos responsables de estas diferencias sexuales no se comprenden completamente, los efectos beneficiosos de los estrógenos y los efectos dañinos de los andrógenos en los riñones se han sugerido como una explicación parcial.**Tabla 27-5** resume algunos factores adicionales que influyen en el flujo sanguíneo renal y la regulación de la TFG, y deben tenerse en cuenta al evaluar la función renal.

Bibliografía

Anders HJ, Huber TB, Isermann B, Schiffer M: ERC en diabetes: enfermedad renal diabética versus enfermedad renal no diabética. Nat Rev Nephrol 14: 361, 2018.

Baylis C: dimorfismo sexual: envejecimiento del riñón, implicación de la deficiencia de óxido nítrico e hiperactividad de la angiotensina II. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 67: 1365, 2012.

Beierwaltes WH, Harrison-Bernard LM, Sullivan JC, Mattson DL: Evaluación de la función renal; aclaramiento, microcirculación renal, flujo sanguíneo renal y equilibrio metabólico. Compr Physiol 3: 165, 2013.

Bidani AK, Polichnowski AJ, Loutzenhiser R, Griffin KA: disfunción microvascular renal, hipertensión y progresión de la ERC. Curr Opin Nephrol Hypertens 22: 1, 2013.

Carlström M, Wilcox CS, Arendshorst WJ: Autorregulación renal en salud y enfermedad. Physiol Rev 95: 405, 2015.

Cowley AW Jr, Abe M, Mori T, O'Connor PM, et. al: especies reactivas de oxígeno como determinantes importantes del flujo medular, la excreción de sodio y la hipertensión. Am J Physiol Renal Physiol 308: F179, 2013.

de Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N: Control neural del tracto urinario inferior. Compr Physiol 5: 327, 2015.

DiBona GF: Fisiología en perspectiva: la sabiduría del cuerpo. Control neural del riñón. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 289: R633, 2005.

Gomez RA, Sequeira-Lopez MLS: Células de renina en homeostasis, regeneración y mecanismos de defensa inmunológica. Nat Rev Nephrol 14: 231, 2018.

Griffin KA: Daño renal hipertensivo y progresión de la enfermedad renal crónica. Hipertensión 70: 687, 2017.

Guan Z, VanBeusecum JP, Inscho EW: Endotelina y microcirculación renal. Semin Nephrol 35: 145, 2015.

Hall JE, Brands MW: El sistema renina-angiotensina-aldosterona: mecanismos renales y homeostasis circulatoria. En: Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney — Physiology and Pathophysiology, 3ª ed. Nueva York: Raven Press, 2000, págs. 1009-1046.

Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME: Obesidad, disfunción renal e hipertensión: vínculos mecanicistas. Nature Reviews Nephrology 15: 367, 2019.

Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME: Hipertensión inducida por obesidad: interacción de los mecanismos neurohumorales y renales. Circ Res 116: 991, 2015.

Navar LG, Kobori H, Prieto MC, Gonzalez-Villalobos RA: Sistema renina-angiotensina intratubular en hipertensión. Hipertensión 57: 355, 2011.

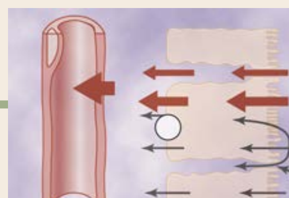
Schell C, Huber TB: La complejidad en evolución del citoesqueleto de podocitos. J Am Soc Nephrol 28: 3166-, 2017.

Schnermann J, Briggs JP: Control tubular de la síntesis y secreción de renina. Arco de Pflugers 465: 39, 2013.

Speed JS, Pollock DM: endotelina, enfermedad renal e hipertensión. Hipertensión 61: 1142, 2013.

Thomson SC, Blantz RC: Biofísica de la filtración glomerular. Compr Physiol 2: 1671.

Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F: Enfermedad de cambios mínimos. Clin J Am Soc Nephrol 12: 332, 2017.



CAPÍTULO 2 8

UN ITV

Reabsorción tubular renal y secreción

A medida que el filtrado glomerular entra en los túbulos renales, fluye secuencialmente a través de las partes sucesivas del tubulethe *túbulo proximal, asa de Henle, túbulo distal, túbulo colector,* y *conducto colector*-antes de que se excrete como orina. A lo largo de este curso, algunas sustancias se reabsorben selectivamente de los túbulos de nuevo a la sangre, mientras que otras se secretan de la sangre al lumen tubular. Finalmente, la orina que se forma y todas las sustancias en la orina representan la suma de tres procesos renales básicos-filtración glomerular, reabsorción tubular y secreción tubular:

excreción rinaria = filtración glomerular-tubular reabsorción + secreción tubular

Para muchas sustancias, la reabsorción tubular juega un papel mucho más importante que la secreción en la determinación de la tasa de excreción urinaria final. Sin embargo, la secreción tubular representa cantidades significativas de iones de potasio, iones de hidrógeno y algunas otras sustancias que aparecen en la orina.

LA REABSORCIÓN TUBULAR ES CUANTITATIVAMENTE GRANDE Y ALTAMENTE SELECTIVA

Tabla 28-1 muestra el manejo renal de varias sustancias que se filtran libremente en los riñones y se reabsorben a tasas variables. La velocidad a la que se filtra cada una de estas sustancias se calcula de la siguiente manera:

filtración = tasa de filtración glomerular × Concentración plasmática

Este cálculo supone que la sustancia se filtra libremente y no se une a las proteínas plasmáticas. Por ejemplo, si la concentración de glucosa en plasma es 1 g / L, la cantidad de glucosa filtrada cada día es aproximadamente 180 L / día × 1 g / L, o 180 g / día. Debido a que normalmente no se excreta prácticamente nada de la glucosa filtrada, la tasa de reabsorción de glucosa también es de 180 g / día.

De **Tabla 28-1**, dos cosas aparecen inmediatamente ent. Primero, los procesos de filtración glomerular y reabsorción tubular son cuantitativamente grandes en relación con los urinarios. excreción de muchas sustancias. Por tanto, un pequeño cambio en la filtración glomerular o la reabsorción tubular puede potencialmente causar un cambio relativamente grande en la excreción urinaria. Por ejemplo, una disminución del 10% en la reabsorción tubular, de 178,5 a 160,7 L / día, aumentaría el volumen de orina de 1,5 a 19,3 L / día (casi un aumento de 13 veces) si la tasa de filtración glomerular (TFG) se mantuviera constante. En realidad, los cambios en la reabsorción tubular y la filtración glomerular están estrechamente coordinados para evitar grandes fluctuaciones en la excreción urinaria.

En segundo lugar, a diferencia de la filtración glomerular, que es relativamente no selectiva (esencialmente todos los solutos en el plasma se filtran excepto las proteínas plasmáticas o las sustancias unidas a ellas), *la reabsorción tubular es altamente selectiva*. Algunas sustancias, como la glucosa y los aminoácidos, se reabsorben casi por completo de los túbulos, por lo que la tasa de excreción urinaria es esencialmente cero. Muchos iones en el plasma, como el sodio, el cloruro y el bicarbonato, también se reabsorben mucho, pero sus tasas de reabsorción y excreción urinaria son variables, según las necesidades del organismo. Los productos de desecho, como la urea y la creatinina, por el contrario, se reabsorben mal de los túbulos y se excretan en cantidades relativamente grandes.

Por lo tanto, al controlar su reabsorción de diferentes sustancias, los riñones regulan la excreción de solutos de forma independiente entre sí, una capacidad que es esencial para un control preciso de la composición de los fluidos corporales. En este capítulo, discutimos los mecanismos que permiten a los riñones reabsorber selectivamente o secretar diferentes sustancias a tasas variables.

LA REABSORCIÓN TUBULAR INCLUYE MECANISMOS PASIVOS Y ACTIVOS

Para que una sustancia se reabsorba, primero debe transportarse (1) a través de las membranas epiteliales tubulares al líquido intersticial renal y luego (2) a través de la membrana capilar peritubular de regreso a la sangre (**Figura 28-1**). Por tanto, la reabsorción de agua y solutos incluye una serie de pasos de transporte. La reabsorción a través del epitelio tubular hacia el líquido intersticial incluye transporte activo o pasivo por los mismos mecanismos básicos discutidos

Tabla 28-1 Tasas de filtración, reabsorción y excreción de diferentes sustancias por los riñones

Sustancia	Cantidad filtrada	Cantidad reabsorbida	Cantidad excretada	% de carga filtrada reabsorbida
Glucosa (g / día)	180	180	0	100
Bicarbonato (mEq / día)	4320	4318	2	> 99,9
Sodio (mEq / día)	25,560	25.410	150	99,4
Cloruro (mEq / día)	19,440	19,260	180	99,1
Potasio (mEq / día)	756	664	92	87,8
Urea (g / día)	46,8	23,4	23,4	50
Creatinina (g / día)	1.8	0	1.8	0

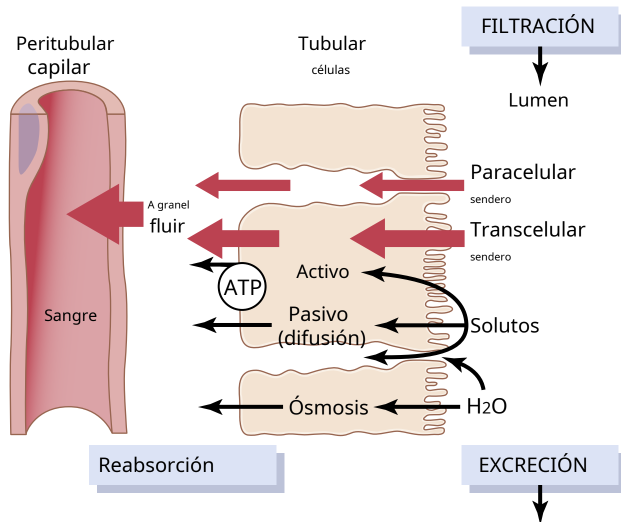


Figura 28-1 Reabsorción de agua filtrada y solutos de la luz tubular a través de las células epiteliales tubulares, a través del intersticio renal y de regreso a la sangre. Los solutos se transportan a través de las células (*camino transcelular*) por difusión pasiva o transporte activo, o entre las células (*camino paracelular*) por difusión. El agua se transporta a través de las células y entre las células tubulares por ósmosis. El transporte de agua y solutos desde el líquido intersticial hacia los capilares peritubulares se produce por ultrafiltración (*flujo a granel*).

en Capítulo 4 para el transporte a través de otras membranas celulares del cuerpo. Por ejemplo, el agua y los solutos pueden transportarse a través de las membranas celulares.*(vía transcelular)* oa través de los espacios entre las uniones de celdas *(ruta paracelular)*. Luego, después de la absorción a través de las células epiteliales tubulares en el líquido intersticial, el agua y los solutos se transportan a través de las paredes capilares peritubulares hacia la sangre por*ultrafiltración (flujo a granel)* que está mediada por fuerzas osmóticas hidrostáticas y coloides. Los capilares peritubulares se comportan como los extremos venosos de la mayoría de los demás capilares porque existe una fuerza reabsorbente neta que mueve el líquido y los solutos del intersticio a la sangre.

TRANSPORTE ACTIVO

El transporte activo puede mover un soluto contra un gradiente electroquímico; esto requiere energía derivada del metabolismo. Transporte que se acopla directamente a una fuente de energía, como la hidrólisis de adenosina. trifosfato (ATP), se denomina *transporte activo primario*. Un ejemplo de este mecanismo es la bomba de sodio y adenosina trifosfatasa (ATPasa) (Na^+-K^+ Bomba de ATPasa) que funciona en la mayor parte del túbulo renal. Transporte que va acoplado*indirectamente* a una fuente de energía, como la debida a un gradiente de iones, se denomina *transporte activo secundario*. La reabsorción de glucosa por el túbulo renal es un ejemplo de transporte activo secundario. Aunque los solutos pueden ser reabsorbidos por mecanismos activos y / o pasivos por el túbulo, el agua siempre se reabsorbe pasivamente a través de la membrana epitelial tubular mediante el proceso de*ósmosis*.

Los solutos pueden transportarse a través de células epiteliales o entre células. Las células tubulares renales, como otras células epiteliales, se mantienen unidas por *juntas apretadas* . Los espacios intercelulares laterales se encuentran detrás de las uniones estrechas y separan las células epiteliales del túbulo. Los solutos pueden reabsorberse o secretarse a través de las células a través del*vía transcelular* o entre las células moviéndose a través de las uniones estrechas y los espacios intercelulares a través de la *vía paracelular*. El sodio es una sustancia que se mueve por ambas vías, aunque la mayor parte del sodio se transporta a través de la vía transcelular. En algunos segmentos de nefrona, especialmente el túbulo proximal, el agua también se reabsorbe a través de la vía paracelular y las sustancias disueltas en el agua, especialmente los iones de potasio, magnesio y cloruro, se transportan con el líquido reabsorbido entre las células.

Transporte activo primario a través de la membrana tubular ligada a la hidrólisis de adenosina trifosfatasa. *La importancia especial del transporte activo primario es que puede mover solutos contra un gradiente electroquímico.* La energía para este transporte activo proviene de la hidrólisis del ATP por medio del AT-Pase unido a la membrana, que también es un componente del mecanismo portador que se une y mueve los solutos a través de las membranas celulares. Los transportadores activos primarios en los riñones que se conocen incluyen*N / A^+-K^+ ATPasa, hidrógeno ATPasa, hidrógeno-potasio ATPasa,* y *ATPasa de calcio.*

Un buen ejemplo de un sistema de transporte activo primario es la reabsorción de iones de sodio a través de la membrana tubular proximal, como se muestra en **Figura 28-2**. Sobre el

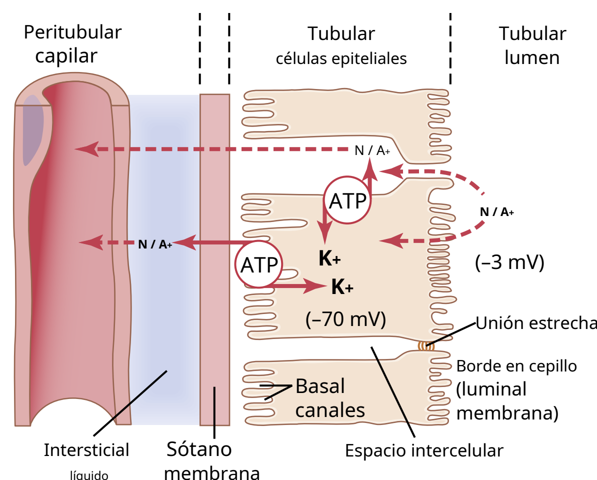


Figura 28-2 Mecanismo básico para el transporte activo de sodio a través de la célula epitelial tubular. La bomba de sodio-potasio transporta sodio desde el interior de la célula a través de la membrana basolateral, creando una baja concentración de sodio intracelular y un potencial eléctrico intracelular negativo. La baja concentración de sodio intracelular y el potencial eléctrico negativo hacen que los iones de sodio se difundan desde la luz tubular hacia la célula a través del borde en cepillo.

lados basolaterales de la célula epitelial tubular, la membrana celular tiene una extensa Na^+-K^+ Sistema de ATPasa que hidroliza el ATP y utiliza la energía liberada para transportar iones de sodio fuera de la célula hacia el intersticio. Al mismo tiempo, el potasio se transporta desde el intersticio al interior de la célula. El funcionamiento de esta bomba de iones mantiene concentraciones bajas de sodio intracelular y altas concentraciones de potasio intracelular y crea una carga negativa neta de aproximadamente -70 milivoltios dentro de la célula. Este bombeo activo de sodio fuera de la célula a través del *basolateral* La membrana celular favorece la difusión pasiva de sodio a través del *luminal* membrana de la célula, desde el lumen tubular hasta la célula, por dos razones: (1) hay un gradiente de concentración que favorece la difusión del sodio en la célula porque la concentración de sodio intracelular es baja (12 mEq / L) y la concentración de sodio en el líquido tubular es alto (140 mEq / L); y (2) el potencial intracelular negativo, -70 milivoltios, atrae los iones de sodio positivos desde la luz tubular hacia la célula.

Reabsorción activa de sodio por Na^+-K^+ La ATPasa se encuentra en la mayor parte del túbulo. En ciertas partes de la nefrona, también existen disposiciones adicionales para mover grandes cantidades de sodio al interior de la célula. En el túbulo proximal, hay un borde en cepillo extenso en el lado luminal de la membrana (el lado que mira hacia el lumen tubular) que multiplica el área de la superficie en aproximadamente 20 veces. También hay proteínas transportadoras que se unen a los iones de sodio en la superficie luminal de la membrana y los liberan dentro de la célula, proporcionando *difusión facilitada* de sodio a través de la membrana hacia la célula. Estas proteínas transportadoras de sodio también son importantes para el transporte activo secundario de otras sustancias, como glucosa y aminoácidos, como se analiza más adelante.

Por lo tanto, la reabsorción neta de iones de sodio desde la luz tubular hacia la sangre implica al menos tres pasos:

1. El sodio se difunde a través de la membrana luminal (también llamó al *membrana apical*) en la celda por un gradiente electroquímico establecido por el Na^+-K^+ Bomba de ATPasa en el lado basolateral de la membrana.
2. El sodio se transporta a través de las membranas basolaterales brana contra un gradiente electroquímico por el Na^+ -K^+ Bomba ATPase.
3. El sodio, el agua y otras sustancias se reabsorben del líquido intersticial hacia los capilares peritubulares mediante ultrafiltración, un proceso pasivo impulsado por los gradientes de presión hidrostática y osmótica coloidal.

Reabsorción activa secundaria a través de la membrana tubular. En el transporte activo secundario, dos o más sustancias interactúan con una proteína de membrana específica (una molécula portadora) y se transportan juntas a través de la membrana. A medida que una de las sustancias (p. Ej., Sodio) se difunde por su gradiente electroquímico, la energía liberada se utiliza para impulsar otra sustancia (p. Ej., Glucosa) contra su gradiente electroquímico. Por lo tanto, el transporte activo secundario no requiere energía directamente del ATP o de otras fuentes de fosfato de alta energía. Más bien, la fuente directa de energía es la liberada por la difusión facilitada simultánea de otra sustancia transportada por su propio gradiente electroquímico.

Figura 28-3. muestra transporte activo secundario de glucosa y aminoácidos en el túbulo proximal. En ambos casos, las proteínas portadoras específicas en el borde en cepillo se combinan con un ion sodio y un aminoácido o una molécula de glucosa al mismo tiempo. Estos mecanismos de transporte son tan eficientes que eliminan prácticamente toda la glucosa y los aminoácidos del lumen tubular. Después de entrar en la célula, la glucosa y los aminoácidos salen a través de las membranas basolaterales por difusión, impulsada por las altas concentraciones de glucosa y aminoácidos en la célula facilitada por proteínas de transporte específicas.

Co-transportadores de glucosa y sodio (SGLT2 y *SGLT1)* se encuentran en el borde en cepillo de las células de los túbulos proximales y transportan glucosa al citoplasma celular contra un gradiente de concentración, como se describió anteriormente. Aproximadamente el 90% de la glucosa filtrada es reabsorbida por SGLT2 en la parte inicial del túbulo proximal (segmento S1) y el 10% residual es transportado por SGLT1 en los últimos segmentos del túbulo proximal. En el lado basolateral de la membrana, la glucosa se difunde fuera de la célula hacia los espacios intersticiales con la ayuda de *transportadores de glucosa — GLUT2* en el segmento S1 y *GLUT1* en la última parte (segmento S3) del túbulo proximal.

Aunque el transporte de glucosa contra un gradiente químico no usa directamente ATP, la reabsorción de glucosa depende de la energía gastada por el activo primario Na^+- K^+ Bomba de ATPasa en la membrana basolateral. Debido a la actividad de esta bomba, un gradiente electroquímico para

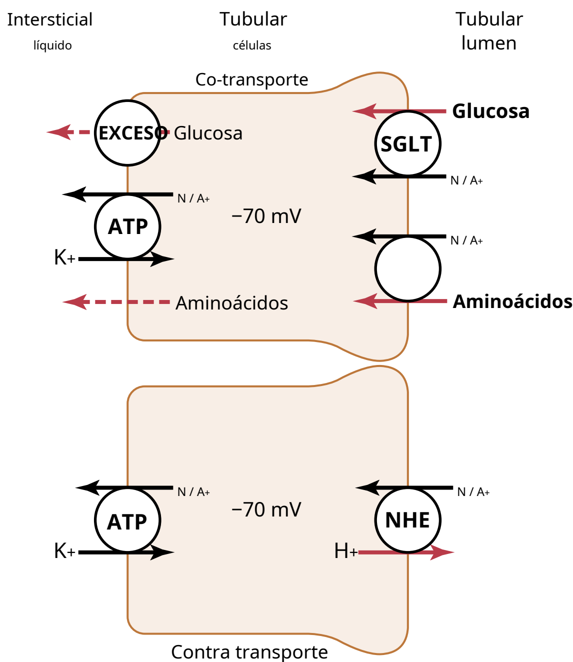


Figura 28-3. Mecanismos de transporte activo secundario. La celda superior muestra el *co-transporte* de glucosa y aminoácidos junto con iones de sodio a través del lado apical de las células epiteliales tubulares, seguido de una difusión facilitada a través de las membranas basolaterales. La celda inferior muestra el *contra transporte* de iones de hidrógeno desde el interior de la célula a través de la membrana apical y hacia el lumen tubular; El movimiento de iones de sodio hacia la célula, a lo largo de un gradiente electroquímico establecido por la bomba de sodio-potasio en la membrana basolateral, proporciona la energía para el transporte de los iones de hidrógeno desde el interior de la célula hacia la luz tubular. ATP, trifosfato de adenosina; GLUT, transportador de glucosa; NHE, intercambiador de sodio-hidrógeno; SGLT, cotransportador de sodio-glucosa.

Se mantiene la difusión facilitada del sodio a través de la membrana luminal, y es esta difusión descendente del sodio hacia el interior de la célula la que proporciona la energía para el transporte ascendente simultáneo de glucosa a través de la membrana luminal. Por tanto, esta reabsorción de glucosa se denomina *transporte activo secundario* porque la glucosa misma se reabsorbe cuesta arriba contra un gradiente químico, pero es secundaria al transporte activo primario de sodio.

Otro punto importante es que se dice que una sustancia se somete a transporte activo cuando al menos una de las etapas de la reabsorción implica transporte activo primario o secundario, aunque otras etapas del proceso de reabsorción pueden ser pasivas. Para la reabsorción de glucosa, el transporte activo secundario ocurre en la membrana luminal, pero la difusión facilitada pasiva ocurre en la membrana basolateral, y la captación pasiva por el flujo masivo ocurre en los capilares peritubulares.

Secreción activa secundaria en los túbulos. Algunas sustancias se secretan en los túbulos por transporte activo secundario, que a menudo implica *contra transporte* de la sustancia con iones de sodio. En el contra transporte, la energía liberada del movimiento cuesta abajo de una de las sustancias (p. Ej., Iones de sodio) permite el movimiento cuesta arriba de una segunda sustancia en la dirección opuesta.

Un ejemplo de contratransporte, que se muestra en **Figura 28-3.**, es la secreción activa de iones de hidrógeno acoplada a la reabsorción de sodio en la membrana luminal del túbulo proximal. En este caso, la entrada de sodio en la celda se acopla con la extrusión de hidrógeno de la celda por contratransporte de hidrógeno y sodio. Este transporte está mediado por una proteína específica.*(intercambiador de sodio-hidrógeno)* en el borde en cepillo de la membrana luminal. A medida que el sodio se transporta al interior de la celda, los iones de hidrógeno se empujan hacia afuera en la dirección opuesta hacia el lumen tubular. Los principios básicos del transporte activo primario y secundario se analizan enCapítulo 4.

La pinocitosis es un mecanismo de transporte activo para la reabsorción de proteínas. Algunas partes del túbulo, especialmente el túbulo proximal, reabsorben moléculas grandes como las proteínas a través de *pinocitosis*, un tipo de *endocitosis*. En este proceso, la proteína se adhiere al borde en cepillo de la membrana luminal, y esta porción de la membrana se invagina al interior de la célula hasta que se pellizca por completo y se forma una vesícula que contiene la proteína. Una vez dentro de la célula, la proteína se digiere en sus aminoácidos constituyentes, que se reabsorben a través de la membrana basolateral en el líquido intersticial. Debido a que la pinocitosis requiere energía, se considera una forma de transporte activo.

Transporte máximo para sustancias que se reabsorben activamente. Para la mayoría de las sustancias que se reabsorben o secretan activamente, existe un límite en la velocidad a la que se puede transportar el soluto, que a menudo se denomina *transporte máximo*. Este límite se debe a la saturación de los sistemas de transporte específicos involucrados cuando la cantidad de soluto entregado al túbulo (conocido como *carga tubular*) supera la capacidad de las proteínas transportadoras y de las enzimas específicas implicadas en el proceso de transporte.

El sistema de transporte de glucosa en el túbulo proximal es un buen ejemplo. Normalmente, la glucosa medible no aparece en la orina porque esencialmente toda la glucosa filtrada se reabsorbe en el túbulo proximal. Sin embargo, cuando la carga filtrada excede la capacidad de los túbulos para reabsorber glucosa, se produce la excreción urinaria de glucosa.

En el ser humano adulto, el transporte máximo de glucosa promedia aproximadamente 375 mg / min, mientras que la carga filtrada de glucosa es solo de aproximadamente 125 mg / min (TFG × glucosa plasmática = 125 ml / min × 1 mg / ml). Con grandes aumentos en la TFG y / o la concentración de glucosa en plasma que aumentan la carga filtrada de glucosa por encima de 375 mg / min, el exceso de glucosa filtrada no se reabsorbe y pasa a la orina.

Figura 28-4. muestra la relación entre la concentración plasmática de glucosa, la carga filtrada de glucosa, el transporte tubular máximo de glucosa y la tasa de pérdida de glucosa en la orina. Tenga en cuenta que cuando la concentración de glucosa en plasma es de 100 mg / 100 ml y la carga filtrada está en su nivel normal (125 mg / min), no hay pérdida de glucosa en la orina. Sin embargo, cuando la concentración plasmática de glucosa se eleva por encima de aproximadamente 200 mg / 100 ml, aumentando la carga filtrada a aproximadamente 250 mg / min, comienza a aparecer una pequeña cantidad de glucosa en la orina. Este punto se denomina *umbral* por

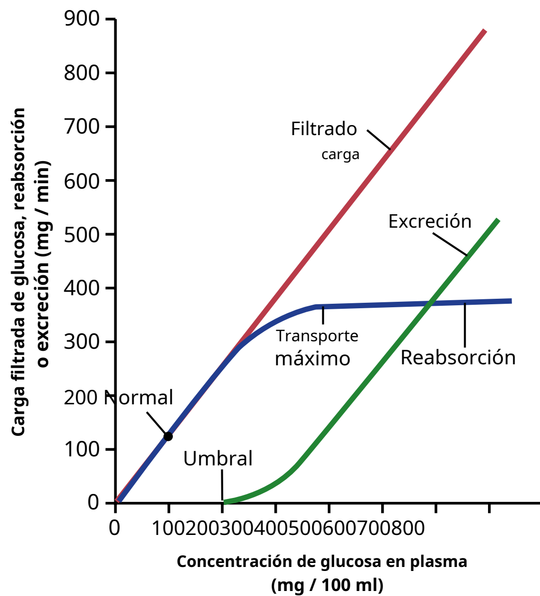


Figura 28-4. Relaciones entre la carga filtrada de glucosa, la tasa de reabsorción de glucosa por los túbulos renales y la tasa de excreción de glucosa en la orina. los*transporte máximo* es la velocidad máxima a la que se puede reabsorber la glucosa de los túbulos. los*umbral* porque la glucosa se refiere a la carga filtrada de glucosa a la que la glucosa comienza a excretarse por primera vez en la orina.

glucosa. *Tenga en cuenta que esta aparición de glucosa en la orina (en el umbral) ocurre antes de que se alcance el máximo de transporte.*. Una razón de la diferencia entre el umbral y el máximo de transporte es que no todas las nefronas tienen el mismo máximo de transporte de glucosa y, por lo tanto, algunas de las nefronas comienzan a excretar glucosa antes de que otras hayan alcanzado su máximo de transporte.*El transporte máximo total para los riñones, que normalmente es de aproximadamente 375 mg / min, se alcanza cuando todas las nefronas han alcanzado su capacidad máxima para reabsorber glucosa.*

La glucosa plasmática de una persona sana casi nunca llega a ser lo suficientemente alta como para provocar la excreción de glucosa en la orina, incluso después de ingerir una comida. Sin embargo, en incontrolado *diabetes mellitus*, la concentración de glucosa plasmática puede elevarse a niveles elevados, lo que hace que la carga filtrada de glucosa supere el máximo de transporte y provoque la excreción de glucosa por la orina. Algunos de los máximos de transporte importantes de sustancias *reabsorbido activamente* por los túbulos son los siguientes:

Sustancia	Transporte Máximo
Glucosa	375 mg / min
Fosfato	0,10 mmol / min
Sulfato	0,06 mmol / min
Aminoácidos	1,5 mmol / min
Urate	15 mg / min
Lactato	75 mg / min
Proteína plasmática	30 mg / min

Máximos de transporte de sustancias secretadas activamente. Sustancias que son *secretado activamente* también exhiben máximos de transporte, de la siguiente manera:

Sustancia	Transporte Máximo
Creatinina	16 mg / min
Ácido paraaminohipúrico	80 mg / min

Sustancias que se transportan activamente pero que no exhiben un máximo de transporte. La razón por la que los solutos transportados activamente a menudo exhiben un máximo de transporte es que el sistema de transporte se satura a medida que aumenta la carga tubular. *Algunas sustancias que se reabsorben activamente no demuestran un máximo de transporte* porque su velocidad de transporte está determinada por otros factores, como los siguientes: (1) el gradiente electroquímico para la difusión de la sustancia a través de la membrana;
(2) la permeabilidad de la membrana para la sustancia; y (3) el tiempo que el fluido que contiene la sustancia permanece dentro del túbulo. El transporte de este tipo se denomina*transporte en tiempo de gradiente* porque la velocidad de transporte depende del gradiente electroquímico y del tiempo que la sustancia está en el túbulo, que a su vez depende del caudal tubular.

Un ejemplo de transporte en tiempo de gradiente es la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, donde la capacidad máxima de transporte del Na basolateral^{+}-K^{+} La bomba de ATPasa suele ser mucho mayor que la tasa real de reabsorción neta de sodio porque una cantidad significativa de sodio transportado fuera de la célula vuelve a la luz tubular a través de las uniones de las células epiteliales. La velocidad a la que se produce esta fuga depende de (1) la permeabilidad de las uniones estrechas; y (2) las fuerzas físicas intersticiales, que determinan la tasa de reabsorción de flujo masivo desde el líquido intersticial hacia los capilares peritubulares. Por lo tanto, el transporte de sodio en los túbulos proximales obedece principalmente a principios de transporte de gradiente-tiempo en lugar de características de transporte máximo tubular. Esta observación significa que cuanto mayor es la concentración de sodio en los túbulos proximales, mayor es su tasa de reabsorción. Además, cuanto más lento es el flujo de fluido tubular,

En las partes más distales de la nefrona, las células epiteliales tienen uniones mucho más estrechas y transportan cantidades mucho más pequeñas de sodio. En estos segmentos, la reabsorción de sodio exhibe un máximo de transporte similar al de otras sustancias transportadas activamente. Además, este máximo de transporte puede ser incrementado por ciertas hormonas, como*aldosterona*.

REABSORCIÓN PASIVA DE AGUA POR ÓSMOSIS ACOPLADA PRINCIPALMENTE A LA REABSORCIÓN DE SODIO

Cuando los solutos se transportan fuera del túbulo por transporte activo primario o secundario, sus concentraciones tienden a disminuir dentro del túbulo mientras aumentan en el intersticio renal. Este fenómeno crea una diferencia de concentración que provoca la ósmosis del agua en el

en la misma dirección en que se transportan los solutos, desde la luz tubular hasta el intersticio renal. Algunas partes del túbulo renal, en especial el túbulo proximal, son muy permeables al agua y la reabsorción de agua se produce con tanta rapidez que sólo existe un pequeño gradiente de concentración de solutos a través de la membrana tubular.

Una gran parte del flujo osmótico de agua en los túbulos proximales ocurre a través de canales de agua. *(acuaporinas)* en las membranas celulares, así como a través de la *juntas apretadas* entre las células epiteliales. Como se señaló anteriormente, las uniones entre las células no son tan estrechas como su nombre implica y permiten una difusión significativa de agua y pequeños iones. Esta condición es especialmente cierta en los túbulos proximales, que tienen una alta permeabilidad al agua y una permeabilidad más pequeña pero significativa a la mayoría de los iones, como sodio, cloruro, potasio, calcio y magnesio.

El agua que se mueve a través de las uniones estrechas por ósmosis también lleva consigo algunos de los solutos, un proceso denominado *arrastre de disolvente*. Además, debido a que la reabsorción de agua, solutos orgánicos e iones está acoplada a la reabsorción de sodio, los cambios en la reabsorción de sodio influyen significativamente en la reabsorción de agua y muchos otros solutos.

En las partes más distales de la nefrona, comenzando en el asa de Henle y extendiéndose a través del túbulo colector, las uniones estrechas se vuelven mucho menos permeables al agua y los solutos, y las células epiteliales también tienen una superficie de membrana muy disminuida. Por lo tanto, el agua no puede moverse fácilmente a través de las uniones estrechas de la membrana tubular por ósmosis. Sin embargo, la hormona antidiurética (ADH) aumenta en gran medida la permeabilidad al agua en los túbulos distales y colectores.

Por lo tanto, el movimiento del agua a través del epitelio tubular puede ocurrir solo si la membrana es permeable al agua, sin importar cuán grande sea el gradiente osmótico. En el túbulo proximal y el asa descendente de Henle, la permeabilidad al agua es siempre alta y el agua se reabsorbe rápidamente para alcanzar el equilibrio osmótico con el líquido intersticial circundante. Esta alta permeabilidad se debe a la abundante expresión del canal de agua.*acuaporina-1* (AQP-1) en las membranas luminal y basolateral. En el circuito ascendente de Henle, la permeabilidad al agua es siempre baja, por lo que casi no se reabsorbe agua, a pesar de un gran gradiente osmótico. La permeabilidad al agua en las últimas partes de los túbulos (los túbulos distales, los túbulos colectores y el conducto colector) se produce a través de las acuaporinas y puede ser alta o baja, según la presencia o ausencia de ADH.

REABSORCIÓN DE CLORURO, UREA Y OTROS SOLUTOS POR DIFUSIÓN PASIVA

Cuando el sodio se reabsorbe a través de la célula epitelial tubular, los iones negativos como el cloruro se transportan junto con el sodio debido a los potenciales eléctricos. Es decir, el transporte de iones de sodio cargados positivamente fuera de la luz deja el interior de la luz cargada negativamente, en comparación con el líquido intersticial que causa los iones de cloruro.

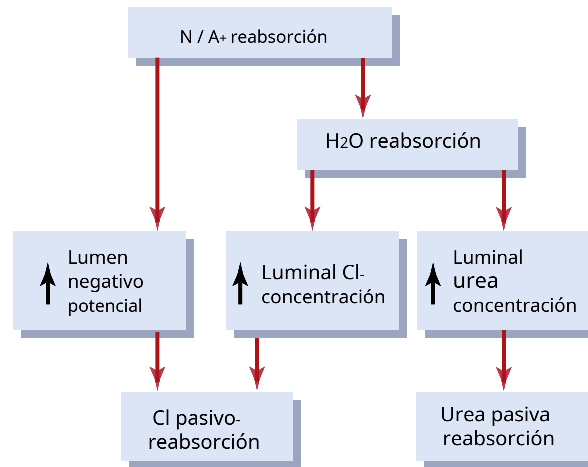


Figura 28-5. Mecanismos mediante los cuales la reabsorción de agua, cloruro y urea se combinan con la reabsorción de sodio.

para difundir *pasivamente* a través de *vía paracelular*. La reabsorción adicional de iones de cloruro ocurre debido a un gradiente de concentración de cloruro que se desarrolla cuando el agua se reabsorbe del túbulo por ósmosis, concentrando así los iones de cloruro en la luz tubular (**Figura 28-5.**). Por tanto, la reabsorción activa de sodio está estrechamente relacionada con la reabsorción pasiva de cloruro por medio de un potencial eléctrico y un gradiente de concentración de cloruro.

Los iones de cloruro también pueden reabsorberse mediante transporte activo secundario. El más importante de los procesos de transporte activo secundario para la reabsorción de cloruro implica el cotransporte de cloruro con sodio a través de la membrana luminal.

La urea también se reabsorbe pasivamente del túbulo, pero en mucho menor grado que los iones cloruro. A medida que el agua se reabsorbe de los túbulos (por ósmosis acoplada a la reabsorción de sodio), la concentración de urea en la luz tubular aumenta (ver**Figura 28-5.**). Este aumento crea un gradiente de concentración que favorece la reabsorción de urea. Sin embargo, la urea no penetra en el túbulo tan fácilmente como el agua. En algunas partes de la nefrona, especialmente en el conducto colector medular interno, la reabsorción pasiva de urea se ve facilitada por*transportadores de urea*. Sin embargo, solo alrededor de la mitad de la urea que es filtrada por los capilares glomerulares se reabsorbe de los túbulos. La urea restante pasa a la orina, lo que permite que los riñones excreten grandes cantidades de este producto de desecho del metabolismo. En los mamíferos, más del 90% del nitrógeno residual, generado principalmente en el hígado como producto del metabolismo de las proteínas, normalmente se excreta por los riñones como urea.

Otro producto de desecho del metabolismo, la creatinina, es una molécula aún más grande que la urea y es esencialmente impermeable a la membrana tubular. Por tanto, casi nada de la creatinina que se filtra se reabsorbe, por lo que prácticamente toda la creatinina filtrada por el glomérulo se excreta en la orina.

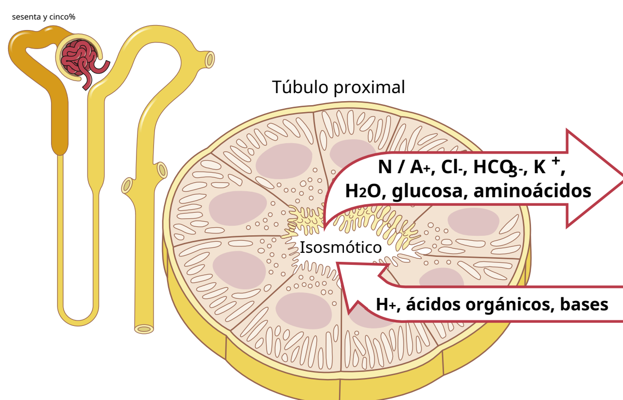


Figura 28-6. Ultraestructura celular y características de transporte primario del túbulo proximal. Los túbulos proximales reabsorben aproximadamente el 65% del sodio, el cloruro, el bicarbonato y el potasio filtrados y esencialmente toda la glucosa y los aminoácidos filtrados. Los túbulos proximales también secretan ácidos orgánicos, bases e iones de hidrógeno hacia la luz tubular.

REABSORCIÓN Y SECRECIÓN EN DIFERENTES PARTES DE LA NEFRONA

En las secciones anteriores, discutimos los principios básicos por los cuales el agua y los solutos se transportan a través de la membrana tubular. Con estas generalizaciones en mente, ahora podemos discutir las diferentes características de los segmentos tubulares individuales que les permiten realizar sus funciones específicas. Solo se discutirán las funciones de transporte tubular que son cuantitativamente más importantes, especialmente en lo que se refiere a la reabsorción de sodio, cloruro y agua. En los capítulos siguientes, analizamos la reabsorción y secreción de otras sustancias en diferentes partes del sistema tubular.

REABSORCIÓN TUBULAR PROXIMAL

Normalmente, alrededor del 65% de la carga filtrada de sodio y agua y un porcentaje ligeramente menor de cloruro filtrado son reabsorbidos por el túbulo proximal antes de que el filtrado alcance las asas de Henle. Estos porcentajes pueden aumentarse o disminuirse en diferentes condiciones fisiológicas, como se comenta más adelante.

Los túbulos proximales tienen alta capacidad de reabsorción activa y pasiva. La alta capacidad de reabsorción del túbulo proximal se debe a sus características celulares especiales, como se muestra en **Figura 28-6.**. Las células epiteliales del túbulo proximal son altamente metabólicas y tienen un gran número de mitocondrias para apoyar los poderosos procesos de transporte activo. Además, las células de los túbulos proximales tienen un borde en cepillo extenso en el lado luminal (apical) de la membrana, así como un laberinto extenso de canales intercelulares y basales, todos los cuales juntos proporcionan una superficie extensa de la membrana en la superficie luminal y basolateral. lados del epitelio para el transporte rápido de iones de sodio y otras sustancias.

La extensa superficie de la membrana del borde en cepillo epitelial también está cargada con moléculas portadoras de proteínas que transportan una gran fracción de los iones de sodio a través de la membrana luminal unida a través del *co-transporte* mecanismo con múltiples nutrientes orgánicos como aminoácidos y glucosa. El sodio adicional se transporta desde el lumen tubular al interior de la célula por *contra transporte* mecanismos que reabsorben sodio mientras secretan otras sustancias en la luz tubular, especialmente iones de hidrógeno. Como se discutió en Capítulo 31, la secreción de iones de hidrógeno en la luz tubular es un paso importante en la eliminación de iones de bicarbonato del túbulo (mediante la combinación de H^+ con la HCO_3^- para formar H_2CO_3, que luego se disocia en H_2O y CO_2). Aunque el Na^+-K^+ La bomba de ATPase proporciona fuerza principal para la reabsorción de sodio, cloruro y agua a través del túbulo proximal, existen algunas diferencias en los mecanismos por los que el sodio y el cloruro se transportan a través del lado luminal de las porciones temprana y tardía de la membrana tubular proximal.

En la primera mitad del túbulo proximal, el sodio se reabsorbe por cotransporte junto con glucosa, aminoácidos y otros solutos. Sin embargo, en la segunda mitad del túbulo proximal, queda poca glucosa y pocos aminoácidos por reabsorber. En cambio, el sodio ahora se reabsorbe, principalmente con iones de cloruro. La segunda mitad del túbulo proximal tiene una concentración relativamente alta de cloruro (≈140 mEq / L) en comparación con el túbulo proximal temprano (≈105 mEq / L) porque cuando el sodio se reabsorbe, preferentemente transporta glucosa, bicarbonato e iones orgánicos en el túbulo proximal temprano, dejando una solución que tiene una mayor concentración de cloruro. En la segunda mitad del túbulo proximal, la mayor concentración de cloruro favorece la difusión de este ión desde la luz del túbulo a través de las uniones intercelulares hacia el líquido intersticial renal. También se pueden reabsorber cantidades más pequeñas de cloruro a través de canales de cloruro específicos en la membrana celular del túbulo proximal.

Concentraciones de solutos a lo largo de los túbulos proximales. **Figura 28-7.** resume los cambios en la concentración de varios solutos a lo largo del túbulo proximal. Aunque el *Monto* de sodio en el líquido tubular disminuye notablemente a lo largo del túbulo proximal, el sodio *concentración* (y la osmolaridad total) permanece relativamente constante porque la permeabilidad al agua de los túbulos proximales es tan grande que la reabsorción de agua se mantiene a la par con la reabsorción de sodio. Ciertos solutos orgánicos, como la glucosa, los aminoácidos y el bicarbonato, se reabsorben con mucha más avidez que el agua y sus concentraciones disminuyen notablemente a lo largo del túbulo proximal. Otros solutos orgánicos que son menos permeables y no se reabsorben activamente, como la creatinina, aumentan su concentración a lo largo del túbulo proximal. La concentración total de soluto, reflejada por la osmolaridad, permanece esencialmente igual a lo largo del túbulo proximal debido a la permeabilidad extremadamente alta de esta parte de la nefrona al agua.

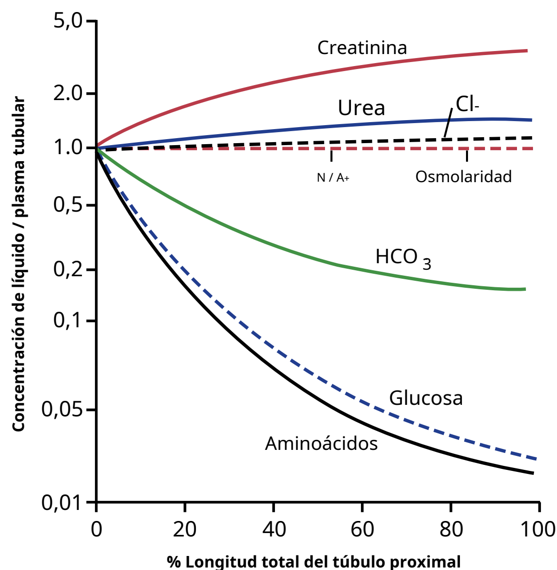


Figura 28-7. Cambios en las concentraciones de diferentes sustancias en el líquido tubular a lo largo del túbulo contorneado proximal en relación con las concentraciones de estas sustancias en el plasma y el filtrado glomerular. Un valor de 1.0 indica que la concentración de la sustancia en el líquido tubular es la misma que la concentración en el plasma. Los valores inferiores a 1,0 indican que la sustancia se reabsorbe con más avidez que el agua, mientras que los valores superiores a 1,0 indican que la sustancia se reabsorbe en menor medida que el agua o se secreta en los túbulos.

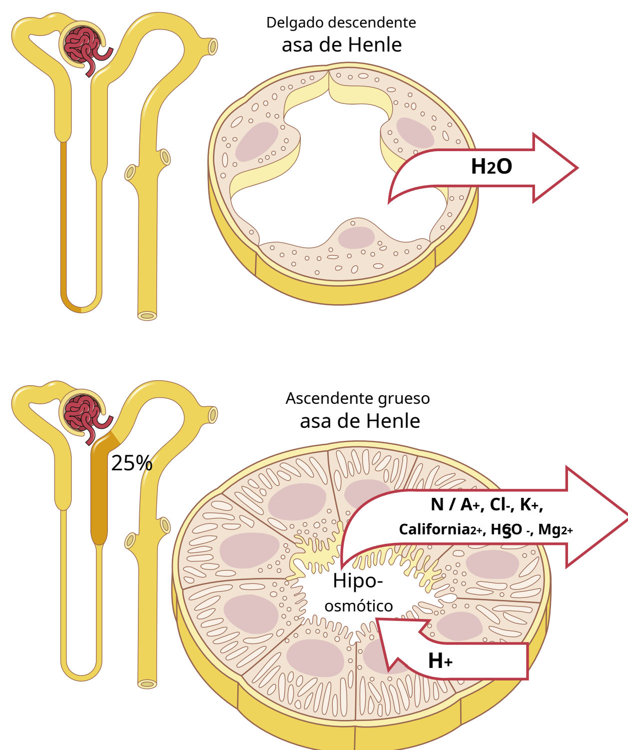


Figura 28-8. Ultraestructura celular y características de transporte del delgado asa descendente de Henle (*cima*) y segmento ascendente grueso del bucle de Henle (*fondo*). La parte descendente del segmento delgado del asa de Henle es muy permeable al agua y moderadamente permeable a la mayoría de los solutos, pero tiene pocas mitocondrias y poca o ninguna reabsorción activa. La rama ascendente gruesa del asa de Henle reabsorbe alrededor del 25% de las cargas filtradas de sodio, cloruro y potasio, así como grandes cantidades de calcio, bicarbonato y magnesio. Este segmento también secreta iones de hidrógeno en la luz tubular.

Secreción de ácidos orgánicos y bases por los túbulos proximales. El túbulo proximal también es un sitio importante para la secreción de ácidos orgánicos y bases como *sales biliares*, *oxalato*, *urato*, y *catecolaminas*. Muchas de estas sustancias son productos finales del metabolismo y deben eliminarse rápidamente del cuerpo. los*secreción* de estas sustancias en el túbulo proximal más *filtración* hacia el túbulo proximal por los capilares glomerulares y la falta casi total de reabsorción por los túbulos, todos combinados, contribuyen a una rápida excreción en la orina.

Además de los productos de desecho del metabolismo, los riñones secretan muchas drogas o toxinas potencialmente dañinas en los túbulos y rápidamente eliminan estas sustancias de la sangre. En el caso de ciertos fármacos, como la penicilina y los salicilatos, el rápido aclaramiento por los riñones crea un desafío para mantener una concentración de fármaco terapéuticamente eficaz.

Otro compuesto que se secreta rápidamente por el túbulo proximal es el ácido paraaminohipúrico (PAH). La HAP se secreta tan rápidamente que una persona promedio puede eliminar aproximadamente el 90% de la HAP del plasma que fluye a través de los riñones y excretarlo en la orina. Por esta razón, la tasa de depuración de PAH se puede utilizar para estimar el flujo plasmático renal (FPR), como se analiza más adelante.

TRANSPORTE DE SOLUTO Y AGUA EN LAZOS DE HENLE

El bucle de Henle consta de tres segmentos funcionalmente distintos: el *segmento descendente delgado, segmento ascendente delgado,* y *segmento ascendente grueso.* El delgado

Los segmentos descendentes y ascendentes delgados, como sus nombres indican, tienen membranas epiteliales delgadas sin bordes en cepillo, pocas mitocondrias y niveles mínimos de actividad metabólica (**Figura 28-8.**).

La parte descendente del segmento delgado es muy permeable al agua y moderadamente permeable a la mayoría de los solutos, incluidos la urea y el sodio. La función de este segmento de nefrona es principalmente permitir la simple difusión de sustancias a través de sus paredes. Aproximadamente el 20% del agua filtrada se reabsorbe en el asa de Henle, y casi todo esto ocurre en la delgada rama descendente. La rama ascendente, incluidas las porciones delgadas y gruesas, es prácticamente impermeable al agua, una característica que es importante para concentrar la orina.

El segmento grueso del asa de Henle, que comienza aproximadamente a la mitad de la rama ascendente, tiene células epiteliales gruesas que tienen alta actividad metabólica y son capaces de reabsorción activa de sodio, cloruro y potasio (ver **Figura 28-8.**). Aproximadamente el 25% de las cargas filtradas de sodio, cloruro y potasio se reabsorben en el asa de Henle, principalmente en la rama ascendente gruesa. Cantidades considerables de otros iones, como calcio, bicarbonato y magnesio, también se reabsorben en el espeso

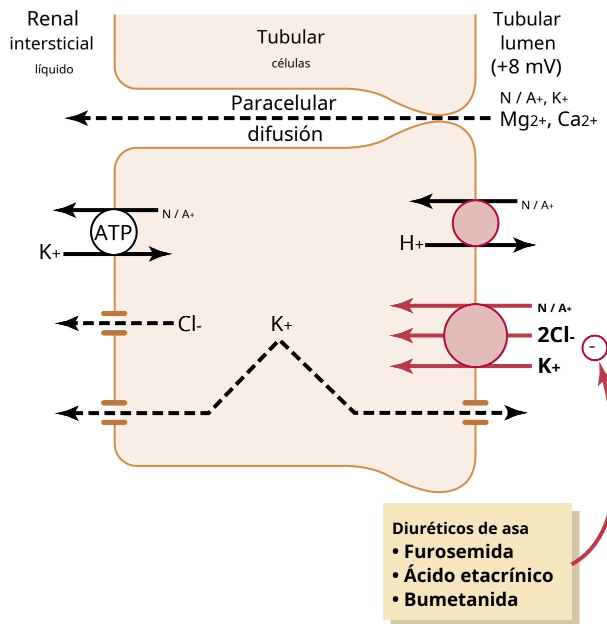


Figura 28-9. Mecanismos de transporte de sodio, cloruro y potasio en el asa ascendente gruesa de Henle. Entonces un$^+$-K$^+$ La bomba de ATPasa en la membrana celular basolateral mantiene una baja concentración de sodio intracelular y un potencial eléctrico negativo en la célula. El cotransportador 1-sodio, 2-cloruro, 1-potasio en la membrana luminal transporta estos tres iones desde la luz tubular hacia las células, utilizando la energía potencial liberada por la difusión de sodio en un gradiente electroquímico hacia las células. El sodio también se transporta al interior de la célula tubular por contratransporte de sodio-hidrógeno. La carga positiva (+8 mV) del lumen tubular en relación con el líquido intersticial fuerza cationes como Mg^{2+} y Ca^{2+} para difundirse desde la luz hasta el líquido intersticial a través de la vía paracelular.

bucle ascendente de Henle. El segmento delgado de la rama ascendente tiene una capacidad de reabsorción mucho menor que el segmento grueso y la rama descendente delgada no reabsorbe cantidades significativas de ninguno de estos solutos.

Un componente importante de la reabsorción de solutos en la rama ascendente gruesa es el Na$^+$-K$^+$ Bomba de ATPasa en las membranas basolaterales de las células epiteliales. Al igual que en el túbulo proximal, la reabsorción de otros solutos en el segmento grueso del asa ascendente de Henle está estrechamente relacionada con la capacidad de reabsorción del Na$^+$-K$^+$ Bomba de ATPasa, que mantiene una baja concentración de sodio intracelular. La baja concentración de sodio intracelular, a su vez, proporciona un gradiente favorable para el movimiento del sodio desde el líquido tubular hacia la célula. *En el asa ascendente gruesa, el movimiento del sodio a través de la membrana luminal está mediado principalmente por un 1-sodio, 2-cloruro, Cotransportador de 1-potasio* (NKCC2) (**Figura 28-9.**). Esta proteína de cotransporte en la membrana luminal utiliza la energía potencial liberada por la difusión descendente de sodio en la célula para impulsar la reabsorción de potasio en la célula contra un gradiente de concentración.

La rama ascendente gruesa del asa de Henle es el sitio de acción de los poderosos *diuréticos de asa furosemida, ácido etacrínico,* y *bumetanida,* todos los cuales inhiben la acción del cotransportador NKCC2. Estos diuréticos son discutido en Capítulo 32. La rama ascendente gruesa también tiene un mecanismo de contra-transporte de sodio-hidrógeno en su membrana celular luminal que media la reabsorción de sodio y la secreción de hidrógeno (ver**Figura 28-9.**). También hay una reabsorción paracelular significativa de cationes, como Mg^{2+}, Ca^{2+}, N / A$^+$ y K$^+$, en la rama ascendente gruesa como resultado de la ligera carga positiva de la luz tubular en relación con el líquido intersticial. Aunque el cotransportador NKCC2 mueve cantidades iguales de cationes y aniones al interior de la célula, hay una ligera fuga de iones de potasio hacia el lumen, creando una carga positiva de aproximadamente +8 milivoltios en el lumen tubular. Esta carga positiva fuerza a cationes como Mg^{2+} y Ca^{2+} para difundirse desde la luz tubular a través del espacio paracelular y hacia el líquido intersticial.

El segmento grueso del bucle ascendente de Henle es prácticamente impermeable al agua.. Por tanto, la mayor parte del agua que llega a este segmento permanece en el túbulo, a pesar de la reabsorción de grandes cantidades de soluto. El líquido tubular en la rama ascendente se vuelve muy diluido a medida que fluye hacia el túbulo distal, una característica que es importante para permitir que los riñones diluyan o concentren la orina en diferentes condiciones, como se analiza con más detalle enCapítulo 29.

TUBULOS DISTALES

El segmento grueso de la rama ascendente del bucle de Henle desemboca en el *túbulo distal*. La primera porción del túbulo distal forma el*macula densa*, un grupo de células epiteliales compactas que forma parte de la *complejo yuxtaglomerular* y proporciona un control de retroalimentación de la TFG y el flujo sanguíneo en esta misma nefrona.

La siguiente parte del túbulo distal está muy convolucionada y tiene muchas de las mismas características de reabsorción del segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle. Es decir, reabsorbe con avidez la mayoría de los iones, incluidos el sodio, el potasio y el cloruro, pero es prácticamente impermeable al agua y la urea. Por esta razón, se le conoce como el*segmento de dilución* porque también diluye el fluido tubular.

Aproximadamente el 5% de la carga filtrada de cloruro de sodio se reabsorbe en el túbulo distal temprano. los *cotransportador de cloruro de sodio* mueve el cloruro de sodio desde el lumen tubular hacia la célula, y el Na$^+$-K$^+$ La bomba de ATPasa transporta el sodio fuera de la célula a través de la membrana basolateral (**Figura 28-10.**). El cloruro se difunde fuera de la célula hacia el líquido intersticial renal a través de canales de cloruro en la membrana basolateral.

los *diuréticos tiazídicos*, que se utilizan ampliamente para tratar trastornos como la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, inhiben el cotransportador de cloruro de sodio.

TUBULOS DISTALES TARDÍOS Y TUBULOS RECOGIDORES CORTICALES

La segunda mitad del túbulo distal y el túbulo colector cortical subsiguiente tienen características funcionales similares. Anatómicamente, se componen de dos tipos de células distintos, el*celdas principales* y *células intercaladas*

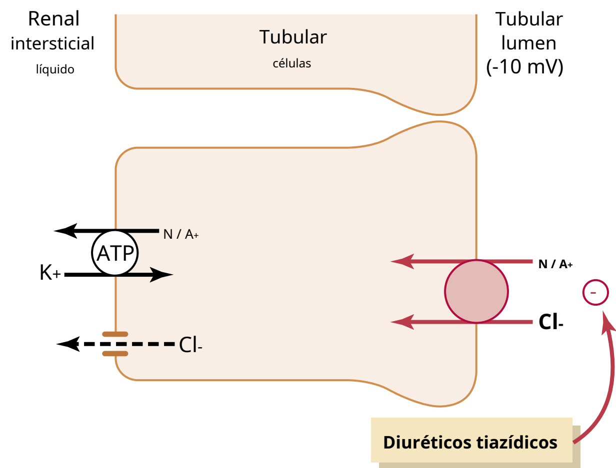


Figura 28-10. Mecanismo de transporte de cloruro de sodio en el túbulo distal temprano. El sodio y el cloruro se transportan desde la luz tubular hacia la célula mediante un cotransportador que es inhibido por los diuréticos tiazídicos. El sodio es bombeado fuera de la celda por Na^+-K^+ La ATPasa, la adenosina trifosfatasa y el cloruro se difunden en el líquido intersticial a través de los canales de cloruro.

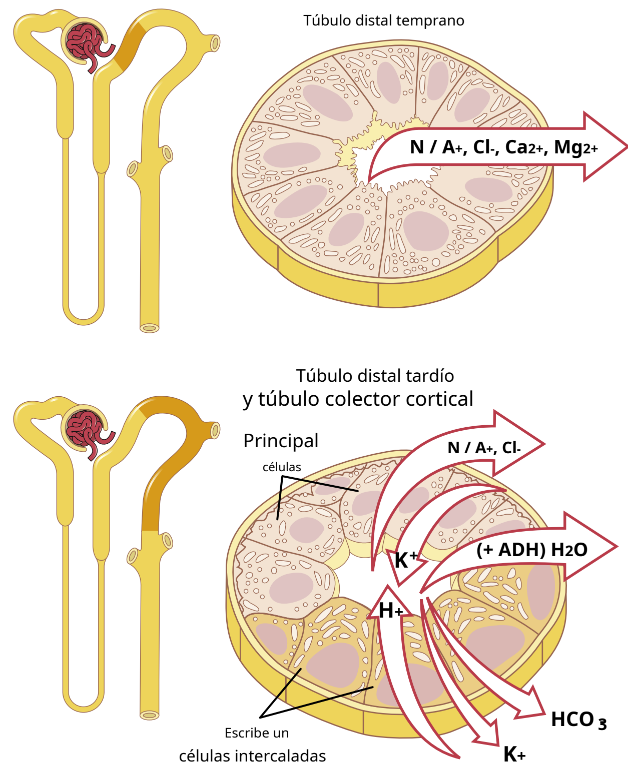


Figura 28-11. Ultraestructura celular y características de transporte del túbulo distal temprano y el túbulo distal tardío y el túbulo colector. El túbulo distal temprano tiene muchas de las mismas características que el asa ascendente gruesa de Henle y reabsorbe sodio, cloruro, calcio y magnesio, pero es prácticamente impermeable al agua y la urea. Los túbulos distales tardíos y los túbulos colectores corticales se componen de dos tipos de células distintos, el*celdas principales* y *células intercaladas*. Las células principales reabsorben sodio de la luz y secretan iones de potasio hacia la luz. Las células intercaladas de tipo A reabsorben iones de potasio y bicarbonato de la luz y secretan iones de hidrógeno hacia la luz. La reabsorción de agua de este segmento tubular está controlada por la concentración de*hormona antidiurética*.

(**Figura 28-11.**). Las células principales reabsorben sodio y agua de la luz y secretan iones de potasio hacia la luz. Las células intercaladas de tipo A reabsorben iones de potasio y secretan iones de hidrógeno en la luz tubular.

Las células principales reabsorben sodio y secretan potasio. Sodio *reabsorción* y potasio *secreción* por las células principales dependen de la actividad de un Na^+-K^+ Bomba de ATPasa en la membrana basolateral de cada célula (**Figura 28-12.**). Esta bomba mantiene una baja concentración de sodio en el interior de la célula y, por tanto, favorece la difusión del sodio al interior de la célula a través de canales especiales. La secreción de potasio por estas células de la sangre al lumen tubular implica dos pasos: (1) el potasio ingresa a la célula debido al Na^+-K^+ Bomba de ATPasa, que mantiene una alta concentración de potasio intracelular; y (2) una vez en la célula, el potasio se difunde por su gradiente de concentración a través de la membrana luminal hacia el líquido tubular.

Las principales células son los principales sitios de acción de la *diuréticos ahorradores de potasio*, incluyendo espironolactona, eplerenona, amilorida y triamtereno. *Espironolactona* y *eplerenona* están *antagonistas del receptor de mineralocorticoides* que compiten con la aldosterona por los sitios receptores en las células principales y, por lo tanto, inhiben los efectos estimulantes de la aldosterona sobre la reabsorción de sodio y la secreción de potasio. *Amilorida* y *triamtereno* están *bloqueadores de los canales de sodio* que inhiben directamente la entrada de sodio en los canales de sodio de las membranas luminales y, por lo tanto, reducen la cantidad de sodio que puede ser transportado a través de las membranas basolaterales por el Na^+-K^+ Bomba ATPase. Esto, a su vez, disminuye el transporte de potasio hacia las células y, en última instancia, reduce la secreción de potasio hacia el líquido tubular. Por esta razón, los bloqueadores de los canales de sodio, así como los antagonistas de la aldosterona, disminuyen la excreción urinaria de potasio y actúan como*diuréticos ahorradores de potasio*.

Las células intercaladas pueden secretar o reabsorber iones de hidrógeno, bicarbonato y potasio. Las células intercaladas juegan un papel importante en la regulación ácido-base y constituyen del 30% al 40% de las células en los túbulos colectores y los conductos colectores. Hay dos tipos de células intercaladas, tipo A y tipo B (**Figura 28-13.**). Las células intercaladas de tipo A secretan iones de hidrógeno mediante un transportador de hidrógeno-ATPasa y un transportador de hidrógeno-potasio-ATPasa. El hidrógeno se genera en esta célula por la acción de la anhidrasa carbónica sobre el agua y el dióxido de carbono para formar ácido carbónico, que luego se disocia en iones de hidrógeno e iones de bicarbonato. Luego, los iones de hidrógeno se secretan en la luz tubular y, por cada ión de hidrógeno secretado, queda disponible un ión de bicarbonato para su reabsorción a través de la membrana basolateral. Las células intercaladas de tipo A son especialmente importantes para eliminar los iones de hidrógeno mientras reabsorben el bicarbonato en la acidosis.

Las células intercaladas de tipo B tienen funciones opuestas a las de las células de tipo A y secretan bicarbonato en la luz tubular mientras reabsorben iones de hidrógeno en la alcalosis. Las células intercaladas de tipo B tienen hidrógeno y bicarbonato

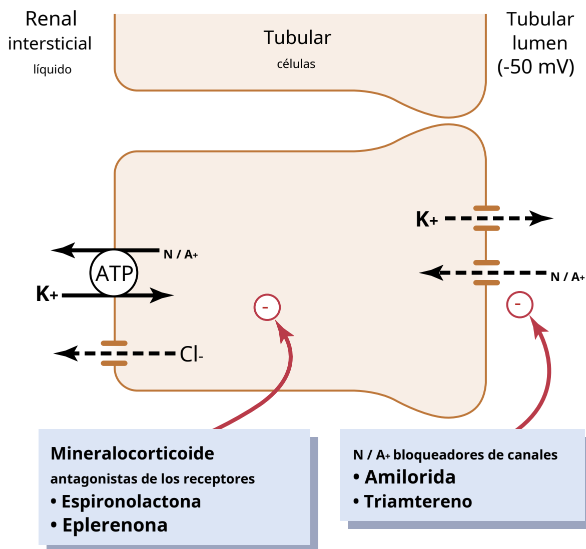


Figura 28-12. Mecanismo de reabsorción de cloruro de sodio y secreción de potasio en las células principales de los túbulos distales tardíos y túbulos colectores corticales. El sodio ingresa a la célula a través de canales especiales y es transportado fuera de la célula por el Na+-K+ Bomba ATPase. Los antagonistas de la aldosterona compiten con la aldosterona por los sitios de unión en la célula y, por lo tanto, inhiben los efectos de la aldosterona para estimular la reabsorción de sodio y la secreción de potasio. Los bloqueadores de los canales de sodio inhiben directamente la entrada de sodio en los canales de sodio.

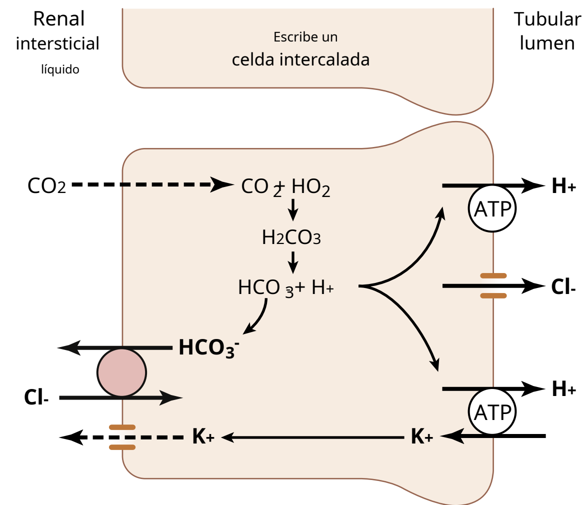
transportadores en lados opuestos de la membrana celular en comparación con las células de tipo A. El contratransportador de cloruro-bicarbonato en la membrana apical de las células de tipo B se llama *pendrin* y es diferente al transportador de cloruro-bicarbonato de las células de tipo A. Los iones de hidrógeno son transportados activamente fuera de la célula intercalada de tipo B en el lado basolateral de la membrana celular por la hidrógeno-ATPasa, y el bicarbonato se secreta hacia la luz, eliminando así el exceso de bicarbonato plasmático en la alcalosis. La inducción de alcalosis metabólica crónica aumenta el número de células intercaladas de tipo B, que contribuyen a una mayor excreción de bicarbonato, mientras que la acidosis aumenta el número de células de tipo A.

Una discusión más detallada de este mecanismo se presenta en Capítulo 31. Las células intercaladas también pueden reabsorber o secretar iones de potasio, como se muestra en **Figura 28-13.**. Las

características funcionales del *túbulo distal tardío*

y *túbulo colector cortical* se puede resumir de la siguiente manera:

1. Las membranas tubulares de ambos segmentos son casi completamente impermeables a la urea, similar al segmento de dilución del túbulo distal temprano. Por tanto, casi toda la urea que entra en estos segmentos pasa a través del conducto colector y al interior para ser excretada en la orina, aunque se produce cierta reabsorción de urea en los conductos colectores medulares.
2. Tanto el túbulo distal tardío como los segmentos del túbulo colector cortical reabsorben iones de sodio y la tasa de reabsorción está controlada por hormonas, especialmente la aldosterona. Al mismo tiempo, estos segmentos secretan iones potasio de la sangre capilar peritubular.



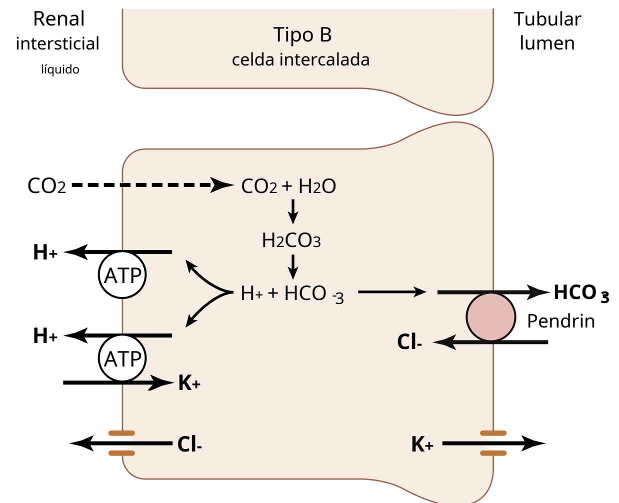


Figura 28-13. Células intercaladas de tipo A y tipo B del túbulo colector. Las células de tipo A contienen hidrógeno-ATPasa e hidrógeno-potasio-ATPasa en la membrana luminal y secretan iones de hidrógeno mientras reabsorben iones de bicarbonato y potasio en la acidosis. En las células de tipo B, los transportadores de hidrógeno-ATPasa e hidrógeno-potasio-ATPasa se encuentran en la membrana basolateral y reabsorben iones de hidrógeno mientras secretan iones de bicarbonato y potasio en la alcalosis. El contratransportador de cloruro-bicarbonato en la membrana apical de las células de tipo B se llama *pendrin* y es diferente del transportador de cloruro-bicarbonato de las células intercaladas de tipo A.

en la luz tubular, un proceso que también está controlado por la aldosterona y otros factores, como la concentración de iones de potasio en los fluidos corporales.

3. Las células intercaladas de tipo A de estos segmentos de nefrona pueden secretar ávidamente iones de hidrógeno mediante un mecanismo activo de hidrógeno-ATPasa en la acidosis. Este proceso es diferente de la secreción activa secundaria de iones de hidrógeno por el túbulo proximal porque es capaz de secretar iones de hidrógeno contra un gradiente de concentración grande, hasta 1000 a 1. Esto contrasta con el gradiente relativamente pequeño (4- 10 veces) para los iones de hidrógeno que se pueden lograr mediante la secreción activa secundaria en el túbulo proximal.

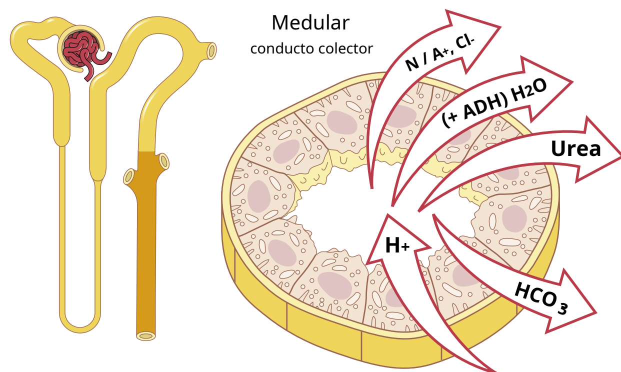


Figura 28-14. Ultraestructura celular y características de transporte del conducto colector medular. Los conductos colectores medulares reabsorben de forma activa el sodio y secretan iones de hidrógeno y son permeables a la urea, que se reabsorbe en estos segmentos tubulares. La reabsorción de agua en los conductos colectores medulares está controlada por la concentración de hormona antidiurética.

En la alcalosis, las células intercaladas de tipo B secretan bicarbonato y reabsorben activamente iones de hidrógeno. Por lo tanto, las células intercaladas juegan un papel clave en la regulación ácido-base de los fluidos corporales.

4. La permeabilidad del túbulo distal tardío y del conducto colector cortical al agua está controlada por la concentración de ADH, que también se denomina *vasopresina.* Con altos niveles de ADH, estos segmentos tubulares son permeables al agua pero, en ausencia de ADH, son virtualmente impermeables al agua. Esta característica especial proporciona un mecanismo importante para controlar el grado de dilución o concentración de la orina.

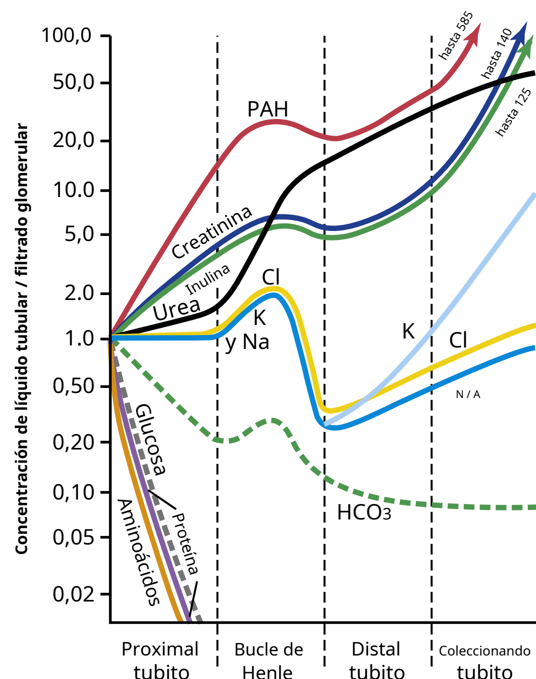


Figura 28-15. Cambios en las concentraciones promedio de diferentes sustancias en diferentes puntos del sistema tubular en relación con la concentración de esa sustancia en el plasma y el filtrado glomerular. Un valor de 1.0 indica que la concentración de la sustancia en el líquido tubular es la misma que la concentración de esa sustancia en el plasma. Los valores inferiores a 1,0 indican que la sustancia se reabsorbe con más avidez que el agua, mientras que los valores superiores a 1,0 indican que la sustancia se reabsorbe en menor medida que el agua o se secreta en los túbulos. PAH, ácido para-aminohipúrico.

CONDUCTOS DE RECOGIDA MEDULARES

Aunque los conductos colectores medulares generalmente reabsorben menos del 5% del agua filtrada y el sodio, son el sitio final para procesar la orina y, por lo tanto, juegan un papel crítico en la determinación de la producción final de agua y solutos en la orina.

Las células epiteliales de los conductos colectores tienen forma casi cuboidal, con superficies lisas y relativamente pocas mitocondrias (**Figura 28-14.**). Las características especiales de este segmento tubular son las siguientes:

1. La permeabilidad del conducto colector medular al agua está controlada por el nivel de ADH. Con niveles altos de ADH, el agua se reabsorbe con avidez en el intersticio medular, lo que reduce el volumen de orina y concentra la mayoría de los solutos en la orina.
2. A diferencia del túbulo colector cortical, el conducto colector medular es permeable a la urea y existen *transportadores de urea* que facilitan la difusión de la urea a través de las membranas luminal y basolateral. Por lo tanto, parte de la urea tubular se reabsorbe en el intersticio medular, lo que ayuda a aumentar la osmolalidad en esta región de los riñones y contribuye a la capacidad general de los riñones para formar orina concentrada. Este tema se discute enCapítulo 29.
3. El conducto colector medular es capaz de secretar iones de hidrógeno contra una gran concentración. gradiente, como también ocurre en el túbulo colector cortical. Por lo tanto, el conducto colector medular también juega un papel clave en la regulación del equilibrio ácido-base.

RESUMEN DE CONCENTRACIONES DE DIFERENTES SOLUTOS EN DIFERENTES SEGMENTOS TUBULARES

Si un soluto se concentrará en el fluido tubular está determinado por el grado relativo de reabsorción de ese soluto versus la reabsorción de agua. Si se reabsorbe un mayor porcentaje de agua, la sustancia se vuelve más concentrada. Si se reabsorbe un mayor porcentaje del soluto, la sustancia se diluye más.

Figura 28-15. muestra el grado de concentración de varias sustancias en diferentes segmentos tubulares. Todos los valores de esta figura representan la concentración de líquido tubular dividida por la concentración plasmática de una sustancia. Si se supone que la concentración plasmática de la sustancia es constante, cualquier cambio en la relación de concentración de líquido tubular / plasma refleja cambios en la concentración de líquido tubular.

A medida que el filtrado se mueve a lo largo del sistema tubular, la concentración aumenta progresivamente a más de 1.0 si se reabsorbe más agua que soluto, o si ha habido una secreción neta del soluto en el líquido tubular. Si la relación de concentración se vuelve progresivamente inferior a 1,0, este

significa que se ha reabsorbido relativamente más soluto que agua.

Las sustancias representadas en la parte superior de **Figura 28-15.**, como la creatinina, se concentran mucho en la orina. En general, estas sustancias no son necesarias para el cuerpo y los riñones se han adaptado para reabsorberlas solo un poco o nada o incluso para secretarlas en los túbulos, excretando así grandes cantidades en la orina. Por el contrario, las sustancias representadas en la parte inferior de la figura, como la glucosa y los aminoácidos, se reabsorben fuertemente. Todas estas son sustancias que el cuerpo necesita para conservar y casi ninguna se pierde en la orina.

La relación de concentración de líquido tubular / inulina plasmática se puede utilizar para evaluar la reabsorción de agua por los túbulos renales. La inulina, un polisacárido utilizado para medir la TFG, no es reabsorbido ni secretado por los túbulos renales. Los cambios en la concentración de inulina en diferentes puntos a lo largo del túbulo renal, por lo tanto, reflejan cambios en la cantidad de agua presente en el líquido tubular.

Por ejemplo, la relación de concentración de líquido tubular / plasma de inulina aumenta a aproximadamente 3,0 en el extremo de los túbulos proximales, lo que indica que la concentración de inulina en el líquido tubular es tres veces mayor que en el plasma y el filtrado glomerular. Debido a que la inulina no se secreta ni se reabsorbe de los túbulos, una relación de concentración de líquido tubular / plasma de 3.0 significa que solo un tercio del agua que se filtró permanece en el túbulo renal y que dos tercios del agua filtrada se ha reabsorbido como el líquido pasa a través del túbulo proximal. Al final de los conductos colectores, la relación de concentración de líquido tubular / inulina plasmática aumenta a aproximadamente 125 (ver**Figura 28-15.**), lo que indica que solo queda 1/125 del agua filtrada en el túbulo y que se ha reabsorbido más del 99%.

REGULACIÓN DE TUBULAR Reabsorción

Dado que es fundamental mantener un equilibrio preciso entre la reabsorción tubular y la filtración glomerular, existen múltiples mecanismos de control nervioso, hormonal y local que regulan la reabsorción tubular, al igual que existen para el control de la filtración glomerular. Una característica importante de la reabsorción tubular es que la reabsorción de algunos solutos puede regularse independientemente de otros, especialmente a través de mecanismos de control hormonal.

EQUILIBRIO GLOMERULOTUBULAR: LA TASA DE REABSORCIÓN AUMENTA EN RESPUESTA AL AUMENTO DE LA CARGA TUBULAR

Uno de los mecanismos más básicos para controlar la reabsorción tubular es la capacidad intrínseca de los túbulos para aumentar su tasa de reabsorción en respuesta al aumento de la carga tubular (aumento del flujo de entrada tubular). Este fenómeno se conoce como*equilibrio glomerulotubular*. Por ejemplo, si la TFG aumenta de 125 a 150 ml / min, el valor absoluto la tasa de reabsorción tubular proximal también aumenta de aproximadamente 81 ml / min (65% de la TFG) a aproximadamente 97,5 ml / min (65% de la TFG). Por lo tanto, el equilibrio glomerulotubular se refiere al hecho de que la tasa total de reabsorción aumenta a medida que aumenta la carga filtrada, aunque el porcentaje de TFG reabsorbido en el túbulo proximal permanece relativamente constante, alrededor del 65%.

También se produce cierto grado de equilibrio glomerulotubular en otros segmentos tubulares, especialmente el asa de Henle. Los mecanismos precisos responsables de esto no se comprenden completamente, pero pueden deberse en parte a cambios en las fuerzas físicas en el túbulo y el intersticio renal circundante, como se analiza más adelante. Está claro que los mecanismos para el equilibrio glomerulotubular pueden ocurrir independientemente de las hormonas y pueden demostrarse en riñones completamente aislados o incluso en segmentos tubulares proximales completamente aislados.

El equilibrio glomerulotubular ayuda a prevenir la sobrecarga de los segmentos tubulares distales cuando aumenta la TFG. El equilibrio glomerulotubular actúa como otra línea de defensa para amortiguar los efectos de los cambios espontáneos en la TFG sobre la producción de orina. (La otra línea de defensa, discutida anteriormente, incluye los mecanismos autorreguladores renales, especialmente la retroalimentación tubuloglomerular, que ayudan a prevenir grandes cambios en la TFG.) Trabajando juntos, los mecanismos autorreguladores y de equilibrio glomerulotubular previenen grandes cambios en el flujo de líquido en los túbulos distales cuando el cambios de presión arterial o cuando hay otras alteraciones que de otro modo alterarían la homeostasis del volumen y del sodio.

FUERZAS FÍSICAS DEL LÍQUIDO INTERSTICIAL PERITUBULAR CAPILAR Y RENAL

Las fuerzas osmóticas hidrostáticas y coloides gobiernan la tasa de reabsorción a través de los capilares peritubulares, al igual que controlan la filtración en los capilares glomerulares. Los cambios en la reabsorción capilar peritubular pueden influir a su vez en las presiones osmóticas hidrostáticas y coloides del intersticio renal y, en última instancia, en la reabsorción de agua y solutos de los túbulos renales.

Valores normales de fuerzas físicas y tasa de reabsorción. A medida que el filtrado glomerular pasa a través de los túbulos renales, normalmente se reabsorben más del 99% del agua y la mayoría de los solutos. Los líquidos y electrolitos se reabsorben de los túbulos al intersticio renal y de allí a los capilares peritubulares. La tasa normal de reabsorción capilar peritubular es de aproximadamente 124 ml / min.

La reabsorción a través de los capilares peritubulares se puede calcular de la siguiente manera:

$$\text{Reabsorción} = K_F \times \text{Fuerza neta de reabsorción}$$

La fuerza reabsorbente neta representa la suma de las fuerzas osmóticas hidrostáticas y coloides que favorecen o se oponen a la reabsorción a través de los capilares peritubulares. Estas fuerzas incluyen las siguientes: (1) presión hidrostática dentro de los capilares peritubulares (peritubular presión hidrostática [P_C]), que se opone a la reabsorción;

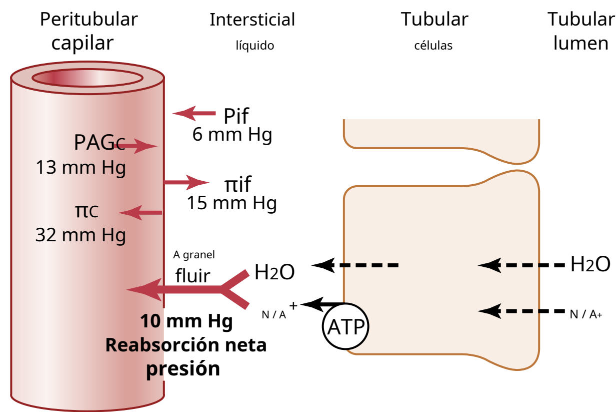


Figura 28-16. Resumen de las fuerzas osmóticas hidrostáticas y coloides que determinan la reabsorción de líquidos por los capilares peritubulares. Los valores numéricos que se muestran son estimaciones de los valores normales para humanos. La presión de reabsorción neta es normalmente de unos 10 mm Hg, lo que hace que el líquido y los solutos se reabsorban en los capilares peritubulares a medida que se transportan a través de las células de los túbulos renales. ATP, Trifosfato de adenosina; PAG_C, presión hidrostática capilar peritubular; PAG_{si} , presión hidrostática del fluido intersticial; π_C, presión osmótica coloide capilar peritubular; π_{si}, presión osmótica coloidal del líquido intersticial.

(2) presión hidrostática en el intersticio renal (P_{si}) fuera de los capilares, lo que favorece la reabsorción; (3) color presión osmótica loidea del plasma capilar peritubular proteínas (π_C), que favorece la reabsorción; y (4) presión osmótica coloide de las proteínas en el intersticio renal (π_{si}), que se opone a la reabsorción.

Figura 28-16. muestra las fuerzas normales aproximadas que favorecer y oponerse a la reabsorción peritubular. Debido a que la presión capilar peritubular normal promedia alrededor de 13 mm Hg y la presión hidrostática del líquido intersticial renal promedia 6 mm Hg, existe un gradiente de presión hidrostática positiva desde el capilar peritubular al líquido intersticial de alrededor de 7 mmHg, que se opone a la reabsorción de líquido. Esta oposición a la reabsorción de líquidos está más que contrarrestada por las presiones osmóticas coloides que favorecen la reabsorción. La presión osmótica coloidal plasmática, que favorece la reabsorción, es de unos 32 mmHg, y la presión osmótica coloidal del intersticio, que se opone a la reabsorción, es de 15 mmHg, lo que provoca una fuerza osmótica coloidal neta de unos 17 mmHg que favorece la reabsorción. Por lo tanto, restando las fuerzas hidrostáticas netas que se oponen a la reabsorción (7 mm Hg) de las fuerzas osmóticas coloides netas que favorecen la reabsorción (17 mm Hg) se obtiene una fuerza reabsorbente neta de aproximadamente 10 mm Hg. Este valor es alto, similar al encontrado en los capilares glomerulares, pero en sentido contrario.

El otro factor que contribuye a la alta tasa de reabsorción de líquido en los capilares peritubulares es una gran coeficiente de filtración (K_F) debido a la alta conductividad hidráulica y la gran superficie de los capilares. Debido a que la tasa de reabsorción es normalmente de 124 ml / min y la presión de reabsorción neta es de 10 mm Hg, K_F normalmente es de aproximadamente 12,4 ml / min por mmHg.

Regulación de las fuerzas físicas capilares peritubulares. Los dos determinantes de la reabsorción capilar peritubular que están directamente influenciados por los cambios hemodinámicos renales son las presiones osmóticas hidrostáticas y coloides de los capilares peritubulares. los *La presión hidrostática capilar peritubular está influenciada por la presión arterial y las resistencias de las arteriolas aferentes y eferentes.* como sigue:

1. Los aumentos de la presión arterial tienden a elevar el peritubo presión hidrostática capilar lar y disminuir la tasa de reabsorción. Este efecto se amortigua en cierta medida por mecanismos autorreguladores que mantienen un flujo sanguíneo renal relativamente constante, así como presiones hidrostáticas relativamente constantes en los vasos sanguíneos renales.
2. Un aumento de la resistencia de las arteriolas aferentes o eferentes reduce la presión hidrostática capilar peritubular y tiende a aumentar la tasa de reabsorción. Aunque la constricción de las arteriolas eferentes aumenta la presión hidrostática capilar glomerular, disminuye la presión hidrostática capilar peritubular. El segundo determinante principal de los capilares peritubulares.

la reabsorción es la *presión osmótica coloide* del plasma en estos capilares; el aumento de la presión osmótica coloide aumenta la reabsorción capilar peritubular. *La presión osmótica coloide de los capilares peritubulares está determinada por* lo siguiente: (1) el *presión osmótica coloide plasmática sistémica* (el aumento de la concentración de proteínas plasmáticas de la sangre sistémica tiende a elevar la presión osmótica del coloide capilar peritubular, aumentando así la reabsorción); y
(2) *la fracción de filtración*—Cuanto mayor es la fracción de filtración, mayor es la fracción de plasma filtrado a través del glomérulo y, en consecuencia, más concentrada se vuelve la proteína en el plasma que queda. Por tanto, el aumento de la fracción de filtración también tiende a incrementar la tasa de reabsorción capilar peritubular. Debido a que la fracción de filtración se define como la proporción de GFR / RPF, puede producirse un aumento de la fracción de filtración como resultado de un aumento de la GFR o una disminución de la RPF. Algunos vasoconstrictores renales, como la angiotensina II, aumentan la reabsorción capilar peritubular al disminuir la RPF y aumentar la fracción de filtración, como se analiza más adelante.

Cambios en el capilar peritubular K_F también puede influir la tasa de reabsorción porque K_F es una medida de la permeabilidad y el área de superficie de los capilares. Aumenta tinta$_F$ aumentar la reabsorción, mientras que la disminución de K_F más bajo reabsorción capilar peritubular. K_F permanece relativamente constante en la mayoría de las condiciones fisiológicas. **Cuadro 28-2** resume los factores que pueden influir en la tasa de reabsorción capilar peritubular.

Presiones intersticiales hidrostáticas y osmóticas coloides renales. En última instancia, los cambios en las fuerzas físicas capilares peritubulares influyen en la reabsorción tubular al cambiar las fuerzas físicas en el intersticio renal que rodea los túbulos. Por ejemplo, una disminución de la fuerza de reabsorción a través de las membranas capilares peritubulares, causada por el aumento de la presión hidrostática capilar peritubular o la disminución de la presión osmótica coloide capilar peritubular, reduce la captación de líquido y solutos del

Cuadro 28-2 Factores que pueden influir en la reabsorción capilar peritubular

$\uparrow$ PAG_C $\rightarrow$ $\downarrow$ Reabsorción
- $\downarrow$ R_A $\rightarrow$ $\uparrow$ PAG_C
- $\downarrow$ R_{mi} $\rightarrow$ $\uparrow$ PAG_C
- $\uparrow$ Presion arterial $\rightarrow$ $\uparrow$ PAG_C

$\uparrow$ π_C $\rightarrow$ $\uparrow$ Reabsorción
- $\uparrow$ π_A $\rightarrow$ $\uparrow$ π_C
- $\uparrow$ FF $\rightarrow$ $\uparrow$ π_C

$\uparrow$ K_F $\rightarrow$ $\uparrow$ Reabsorción

FF, fracción de filtración; K_F, coeficiente de filtración capilar peritubular; PAG $_C$, presión hidrostática capilar peritubular; π_A, presión osmótica coloide del plasma arterial; π_C, osmótico coloide capilar peritubular presión; R_A y R_{mi}, resistencias arteriolares aferentes y eferentes, respectivamente.

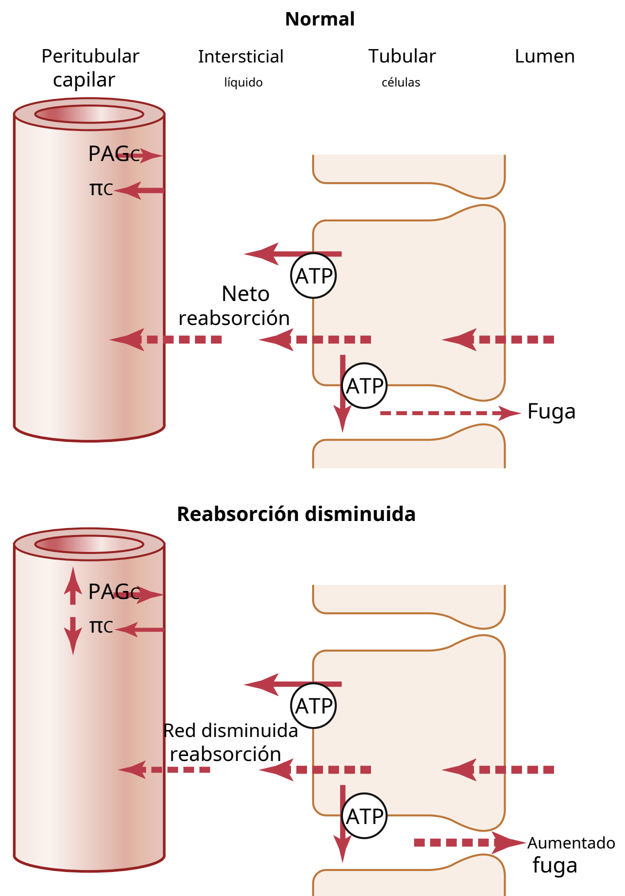


Figura 28-17. Reabsorción capilar peritubular y tubular proximal en condiciones normales (*cima*) y durante la reabsorción capilar peritubular disminuida (*fondo*) causado por el aumento de los capilares peritubulares presion hidrostatica (*PAG*$_C$) o coloide capilar peritubular decreciente presión osmótica (π_C). La reabsorción capilar peritubular reducida, a su vez, disminuye la reabsorción neta de solutos y agua al aumentar ing las cantidades de solutos y agua que se filtran hacia el lumen tubular a través de las uniones estrechas de las células epiteliales tubulares, especialmente en el túbulo proximal.

intersticio en los capilares peritubulares. Esta acción, a su vez, aumenta la presión hidrostática del líquido intersticial renal y disminuye la presión osmótica coloidal del líquido intersticial debido a la dilución de las proteínas en el intersticio renal. Estos cambios luego disminuyen la reabsorción neta de líquido de los túbulos renales hacia el intersticio, especialmente en los túbulos proximales.

Los mecanismos por los cuales los cambios en las presiones osmóticas hidrostáticas y coloides del líquido intersticial influyen en la reabsorción tubular pueden entenderse examinando las vías a través de las cuales se reabsorben el soluto y el agua (**Figura 28-17.**). Una vez que los solutos ingresan a los canales intercelulares o al intersticio renal por transporte activo o difusión pasiva, se extrae agua desde la luz tubular hacia el intersticio por ósmosis. Además, una vez que el agua y los solutos están en los espacios intersticiales, pueden ser arrastrados hacia los capilares peritubulares o difundirse a través de las uniones epiteliales hacia la luz tubular. Las llamadas uniones estrechas entre las células epiteliales del túbulo proximal en realidad tienen fugas, por lo que cantidades considerables de sodio pueden difundirse en ambas direcciones a través de estas uniones. Con la tasa alta normal de reabsorción capilar peritubular, el movimiento neto de agua y solutos se produce hacia los capilares peritubulares, con escasa fuga hacia la luz del túbulo. Sin embargo, cuando se reduce la reabsorción capilar peritubular,**Figura 28-17.**).

Lo contrario es cierto cuando la reabsorción capilar peritubular aumenta por encima del nivel normal. Un aumento inicial de la reabsorción por los capilares peritubulares tiende a reducir la presión hidrostática del líquido intersticial y a elevar la presión osmótica coloidal del líquido intersticial. Ambas fuerzas favorecen el movimiento de líquido y solutos fuera de la luz tubular y hacia el intersticio; por lo tanto, se reduce la fuga de agua y solutos hacia la luz tubular y aumenta la reabsorción tubular neta.

Por lo tanto, a través de cambios en las presiones osmóticas hidrostáticas y coloides del intersticio renal, la captación de agua y solutos por los capilares peritubulares es estrecha.

se corresponde con la reabsorción neta de agua y solutos desde la luz tubular hacia el intersticio. En general, *Las fuerzas que aumentan la reabsorción capilar peritubular también aumentan la reabsorción de los túbulos renales.. en cambio, Los cambios hemodinámicos que inhiben la reabsorción capilar peritubular también inhiben la reabsorción tubular de agua y solutos.*.

EFECTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL SOBRE LA SALIDA DE ORINA: NATRIURESIS DE PRESIÓN Y DIURESIS DE PRESIÓN

Incluso pequeños aumentos de la presión arterial pueden causar aumentos marcados en la excreción urinaria de sodio y agua, fenómenos denominados *natriuresis por presión* y *diuresis por presión*. Debido a los mecanismos autorreguladores descritos en Capitulo 27, el aumento de la presión arterial entre los límites de 75 y 160 mmHg suele tener sólo un pequeño efecto sobre el flujo sanguíneo renal y la TFG. El ligero aumento de la TFG que se produce contribuye en parte a

el efecto del aumento de la presión arterial sobre la producción de orina. Cuando la autorregulación de la TFG está alterada, como ocurre a menudo en la enfermedad renal, los aumentos de la presión arterial pueden provocar aumentos mucho mayores de la TFG.

Un segundo efecto del aumento de la presión arterial renal que aumenta la producción de orina es que disminuye los porcentajes de las cargas filtradas de sodio y agua que son reabsorbidas por los túbulos. Aunque los mecanismos responsables de este efecto no se comprenden completamente, incluyen una cascada de factores físicos, así como efectos paracrinos y hormonales. El aumento de la presión arterial provoca un ligero aumento de la presión hidrostática capilar peritubular, especialmente en los vasos rectos de la médula renal, y una posterior *aumento de la presión hidrostática del líquido intersticial renal*. Como se discutió anteriormente, un aumento en la presión hidrostática del líquido intersticial renal aumenta la fuga de sodio hacia la luz tubular, lo que reduce la reabsorción neta de sodio y agua y aumenta aún más la tasa de producción de orina cuando aumenta la presión arterial renal.

Un tercer factor que contribuye a la natriuresis por presión y la diuresis por presión es *reducción de la formación de angiotensina II*. La angiotensina II por sí misma aumenta la reabsorción de sodio por los túbulos y estimula la secreción de aldosterona, lo que aumenta aún más la reabsorción de sodio. Por tanto, la disminución de la formación de angiotensina II contribuye a la disminución de la reabsorción tubular de sodio que se produce cuando aumenta la presión arterial.

Un cuarto factor que puede contribuir a la natriuresis por presión es *internalización de proteínas transportadoras de sodio* desde las membranas apicales hasta el citoplasma de los túbulos renales, reduciendo así la cantidad de sodio que se puede transportar a través de las membranas celulares. Este efecto de aumento de la presión arterial puede estar mediado, en parte, por una disminución de la formación de angiotensina II y otras señales autacoides o paracrinas.

CONTROL HORMONAL DE LA REABSORCIÓN TUBULAR

La regulación precisa de los volúmenes de fluidos corporales y las concentraciones de solutos requiere que los riñones excreten diferentes solutos y agua a velocidades variables, a veces independientemente unos de otros. Por ejemplo, cuando aumenta la ingesta de potasio, los riñones deben excretar más potasio mientras mantienen la excreción normal de sodio y otros electrolitos. Asimismo, cuando se modifica la ingesta de sodio, los riñones deben ajustar la excreción urinaria de sodio de manera apropiada sin cambios importantes en la excreción de otros electrolitos. Varias hormonas en el cuerpo proporcionan esta especificidad de reabsorción tubular para diferentes electrolitos y agua.**Cuadro 28-3** resume algunas de las hormonas más importantes para regular la reabsorción tubular, sus principales sitios de acción sobre el túbulo renal y sus efectos sobre la excreción de solutos y agua. Algunas de estas hormonas se analizan con más detalle enCapítulos 29 y 30, pero aquí repasamos brevemente sus acciones tubulares renales.

La aldosterona estimula la reabsorción renal de sodio y la secreción de potasio. La aldosterona, secretada por las células de la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal, es un importante regulador de la reabsorción de sodio y la secreción de iones de potasio e hidrógeno por los túbulos renales. *Un sitio principal de la acción de la aldosterona en los túbulos renales se encuentra en las células principales del túbulo colector cortical.*. El mecanismo por el cual la aldosterona aumenta la reabsorción de sodio y la secreción de potasio es estimulando el sodio.$^{+}$-K^{+} Bomba de ATPasa en el lado basolateral de la membrana del túbulo colector cortical. La aldosterona también aumenta la permeabilidad al sodio del lado luminal de la membrana mediante la inserción de canales de sodio epiteliales. Los mecanismos celulares de la acción de la aldosterona se analizan en Capítulo 78.

Los estímulos más importantes para la aldosterona son los siguientes: (1) aumento de la concentración de potasio extracelular; y (2) aumento de los niveles de dangiotensina II, que típicamente ocurren en condiciones asociadas con depleción de sodio y volumen o presión sanguínea baja. El aumento de la secreción de aldosterona asociado con estas afecciones causa retención renal de sodio y agua, lo que ayuda a restaurar el volumen de líquido extracelular y la presión arterial hacia la normalidad.

Cuando hay un déficit de aldosterona, como ocurre con la destrucción o mal funcionamiento de las suprarrenales *(Enfermedad de Addison)*, hay una marcada pérdida de sodio del cuerpo y acumulación de potasio. Por el contrario, la secreción excesiva de aldosterona, como ocurre en pacientes con tumores suprarrenales*(Síndrome de Conn)*, se asocia con la retención de sodio y la disminución de la concentración plasmática de potasio debido, en parte, a la secreción excesiva de potasio por los riñones. Aunque la regulación diaria del equilibrio de sodio se puede mantener mientras existan niveles mínimos de aldosterona, el

Cuadro 28-3 Hormonas que regulan la reabsorción tubular

Hormona	Sitio de acción	Efectos
Aldosterona	Recolección de túbulos y conductos	↑NaCl, H_2O reabsorción; ↑K^{+} secreción; ↑H^{+} secreción
Angiotensina II	Túbulo proximal, asa ascendente gruesa de Henle, túbulo distal, túbulo colector	↑NaCl, H_2O reabsorción; ↑H^{+} secreción
Hormona antidiurética	Túbulo distal / túbulo colector y conducto	↑H_2O reabsorción
Péptido natriurético auricular	Túbulo distal / túbulo colector y conducto	↓Reabsorción de NaCl
Hormona paratiroidea	Túbulo proximal, asa ascendente gruesa de Henle, túbulo distal	↓correos4- reabsorción; ↑California^{2+} reabsorción

La incapacidad para ajustar la secreción de aldosterona de manera adecuada afecta en gran medida la regulación de la excreción renal de potasio y la concentración de potasio de los fluidos corporales. Por tanto, la aldosterona es incluso más importante como regulador de la concentración de potasio que de la concentración de sodio, como se analiza enCapítulo 30.

La angiotensina II aumenta la reabsorción de sodio y agua. La angiotensina II es quizás la hormona de retención de sodio más poderosa del cuerpo. Como se discutió enCapítulo 19, la formación de angiotensina II aumenta en circunstancias asociadas con presión sanguínea baja y / o volumen de líquido extracelular bajo, como durante una hemorragia o pérdida de sal y agua de los líquidos corporales por sudoración excesiva o diarrea severa. El aumento de la formación de angiotensina II ayuda a normalizar la presión arterial y el volumen extracelular al aumentar la reabsorción de sodio y agua de los túbulos renales a través de tres efectos principales:

1. *La angiotensina II estimula la secreción de aldosterona*, que a su vez aumenta la reabsorción de sodio.
2. *La angiotensina II contrae las arteriolas eferentes,* que tiene dos efectos sobre la dinámica capilar peritubular que aumentan la reabsorción de sodio y agua. Primero, la constricción arteriolar eferente reduce la presión hidrostática capilar peritubular, lo que aumenta la reabsorción tubular neta, especialmente de los túbulos proximales. En segundo lugar, la constricción arteriolar eferente, al reducir el flujo sanguíneo renal, aumenta la fracción de filtración en el glomérulo y aumenta la concentración de proteínas y la presión osmótica coloide en los capilares peritubulares. Este mecanismo también aumenta la fuerza reabsorbente en los capilares peritubulares y aumenta la reabsorción tubular de sodio y agua.
3. *La angiotensina II estimula directamente la reabsorción de sodio en los túbulos proximales, las asas de Henle, los túbulos distales y los túbulos colectores.* Uno de los efectos directos de la angiotensina II es estimular el Na^+-K^+ Bomba de ATPasa en la membrana basolateral de las células epiteliales tubulares. Un segundo efecto es estimular el intercambio de sodio-hidrógeno en la membrana luminal, especialmente en el túbulo proximal. Un tercer efecto de la angiotensina II es estimular el cotransporte de bicarbonato de sodio en la membrana basolateral (**Figura 28-18.**).

Por tanto, la angiotensina II estimula el transporte de sodio a través de las superficies luminal y basolateral de la membrana de las células epiteliales en la mayoría de los segmentos tubulares renales. Estas múltiples acciones de la angiotensina II causan una marcada retención de sodio y agua en los riñones cuando los niveles de angiotensina II aumentan y juegan un papel crítico en permitir que el cuerpo se adapte a amplias variaciones en la ingesta de sodio sin grandes cambios en el volumen de líquido extracelular y la presión arterial, como discutido enCapítulo 30.

Al mismo tiempo que la angiotensina II aumenta la reabsorción de sodio tubular renal, su efecto vasoconstrictor sobre las arteriolas eferentes también ayuda en el mantenimiento de la excreción normal de productos de desecho metabólicos como la urea y creatinina que dependen principalmente de una TFG adecuada para su excreción. Por tanto, el aumento de la formación de angiotensina II permite que los riñones retengan sodio y agua sin provocar la retención de productos de desecho metabólicos.

La hormona antidiurética aumenta la reabsorción de agua. La acción renal más importante de la ADH es aumentar la permeabilidad al agua del túbulo distal, el túbulo colector y el epitelio del conducto colector. Este efecto ayuda al cuerpo a conservar agua en circunstancias como la deshidratación. En ausencia de ADH, la permeabilidad de los túbulos distales y los conductos colectores al agua es baja, lo que hace que los riñones excreten grandes cantidades de orina diluida, una afección llamada *diabetes insípida*. Por lo tanto, las acciones de la ADH juegan un papel clave en el control del grado de dilución o concentración de la orina, como se explica más adelante enCapítulos 29 y 76.

ADH se une a específicos V_2 *receptores* en los túbulos distales tardíos, los túbulos colectores y los conductos colectores, aumenta la formación de monofosfato de adenosina cíclico y la activación de las proteínas quinasas (**Figura 28-19.**). Esta acción, a su vez, estimula el movimiento de una proteína intracelular, llamada *acuaporina-2* (AQP-2), al lado luminal de las membranas celulares. Las moléculas de AQP-2 se agrupan y se fusionan con la membrana celular por exocitosis para formar *canales de agua* que permiten una rápida difusión del agua a través de las células. Hay otras acuaporinas, AQP-3 y AQP-4, en el lado basolateral de la membrana celular que proporcionan un camino para que el agua salga rápidamente de las células, aunque estas acuaporinas no están reguladas por la ADH. Los aumentos crónicos en los niveles de ADH también aumentan la formación de la proteína AQP-2 en las células tubulares renales al estimular la transcripción del gen AQP-2. Cuando la concentración de ADH disminuye, las moléculas de AQP-2 son transportadas de regreso al citoplasma celular, eliminando así los canales de agua de la membrana luminal y reduciendo la permeabilidad al agua. Estas acciones de ADH se analizan con más detalle en los capítulos 29 y 76.

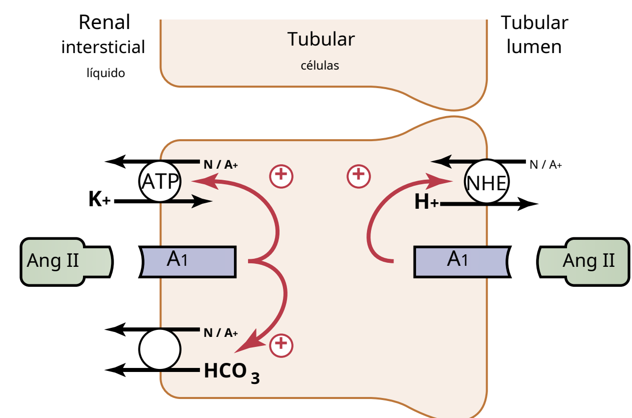


Figura 28-18. Efectos directos de la angiotensina II (*Ang II*) para aumentar la reabsorción de sodio en los túbulos proximales. Ang II estimula el intercambio de sodio-hidrógeno (*NHE*) en la membrana luminal y Na^+-K^+ Transportador de ATPasa y cotransporte de bicarbonato de sodio en la membrana basolateral. Estos mismos efectos de Ang II probablemente ocurren en varias otras partes del túbulo renal, incluido el asa de Henle, túbulo distal, y túbulo colector. A_1, Receptor de angiotensina II tipo I.

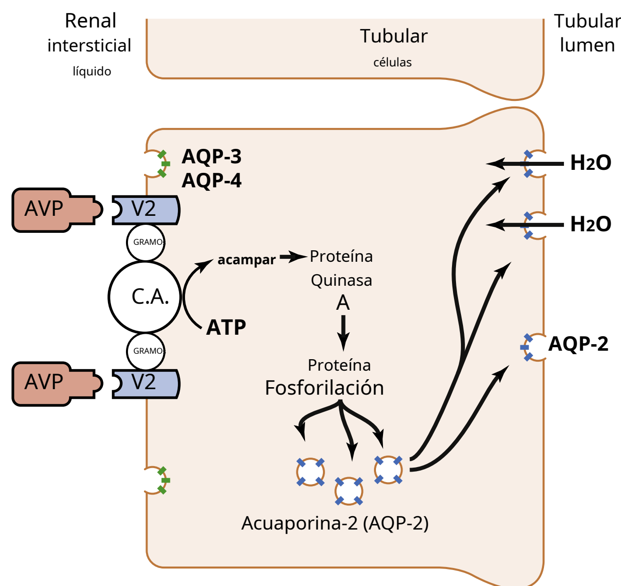


Figura 28-19. Mecanismo de acción de la arginina vasopresina (*AVP*) en las células epiteliales de los túbulos distales tardíos, túbulos colectores y conductos colectores. AVP se une a su V_2 receptores, que están acoplados con proteínas G estimulantes (*GRAMOs*) que activan la adenilato ciclasa (*C.A.*) y estimular la formación de monofosfato de adenosina cíclico (*acampar*). Esto, a su vez, activa la proteína quinasa A y la fosforilación de las proteínas intracelulares, provocando el movimiento de la acuaporina-2 (*AQP-2*) al lado luminal de la membrana celular. Las moléculas de *AQP-2* se fusionan para formar canales de agua. En el lado basolateral de la membrana celular hay otras acuaporinas, *AQP-3* y *AQP-4*, que permiten que el agua fluya fuera de la celda, aunque estas acuaporinas no parecen estar reguladas por AVP.

El péptido natriurético auricular disminuye la reabsorción de sodio y agua. Cuando las células específicas de las aurículas cardíacas se estiran debido a la expansión del volumen plasmático y al aumento de la presión arterial auricular, secretan un péptido llamado *Péptido Natriurético Atrial* (ANP). Los niveles elevados de este péptido a su vez inhiben directamente la reabsorción de sodio y agua por los túbulos renales, especialmente en los conductos colectores. El ANP también inhibe la secreción de renina y, por tanto, la formación de angiotensina II, que a su vez reduce la reabsorción tubular renal. Esta disminución de la reabsorción de sodio y agua aumenta la excreción urinaria, lo que ayuda a que el volumen de sangre vuelva a la normalidad.

Los niveles de ANP están muy elevados en la insuficiencia cardíaca congestiva cuando las aurículas cardíacas se estiran debido a la alteración del bombeo de los ventrículos. El aumento del nivel de ANP ayuda a atenuar la retención de sodio y agua en la insuficiencia cardíaca.

La hormona paratiroidea aumenta la reabsorción de calcio. La hormona paratiroidea es una de las hormonas reguladoras del calcio más importantes del cuerpo. Su acción principal en los riñones es aumentar la reabsorción tubular de calcio, especialmente en el *túbulos distales* y *túbulos de conexión*, un segmento tubular que conecta los túbulos distales con el conducto colector cortical. La hormona paratiroidea también tiene otras acciones, incluida la inhibición de la reabsorción de fosfato por el túbulo proximal y la estimulación de la reabsorción de magnesio por el asa de Henle, como se describe en Capítulo 30.

LA ACTIVACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO AUMENTA LA REABSORCIÓN DE SODIO

La activación del sistema nervioso simpático, si es grave, puede disminuir la excreción de sodio y agua al contraer las arteriolas renales, lo que reduce la TFG. Sin embargo, incluso los niveles bajos de activación simpática disminuyen la excreción de sodio y agua al aumentar la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, la rama ascendente gruesa del asa de Henle y quizás en las partes más distales del túbulo renal. Esto ocurre por la activación de los receptores α-adrenérgicos en las células epiteliales de los túbulos renales.

La estimulación del sistema nervioso simpático también aumenta la liberación de renina y la formación de angiotensina II, lo que se suma al efecto general para aumentar la reabsorción tubular y disminuir la excreción renal de sodio.

USO DE MÉTODOS DE LIBERACIÓN PARA CUANTIFICAR LA FUNCIÓN RENAL

Las velocidades a las que se eliminan diferentes sustancias del plasma proporcionan una forma útil de cuantificar la eficacia con la que los riñones excretan diversas sustancias (Cuadro 28-4). Por definición, el aclaramiento renal de una sustancia es el volumen de plasma que se elimina por completo. *la sustancia por los riñones por unidad de tiempo.*

Aunque no existe un solo volumen de plasma que sea *completamente* aclarado de una sustancia, el aclaramiento renal proporciona una forma útil de cuantificar la función excretora de los riñones. Podemos utilizar el aclaramiento renal para cuantificar el flujo sanguíneo renal, la TFG, la reabsorción tubular y la secreción tubular.

Para ilustrar el principio de liquidación, considere el siguiente ejemplo. Si el plasma que pasa a través de los riñones contiene 1 miligramo de una sustancia en cada mililitro, y si 1 miligramo de esta sustancia también se excreta en la orina cada minuto, entonces 1 ml / min del plasma se elimina de la sustancia. El aclaramiento se refiere al volumen de plasma que sería necesario para suministrar la cantidad de sustancia excretada en la orina por unidad de tiempo. Expresado matemáticamente:

$$_s \times PAG_s = U_s \times V$$

donde C_s es la tasa de depuración de una sustancia s, P_s es la concentración plasmática de la sustancia, U_s es la concentración en orina de esa sustancia, y V es la orina tasa de flujo. Reordenando esta ecuación, el espacio libre se puede expresar como:

$$C_s = \frac{U_s \times V}{PAG_s}$$

Por tanto, el aclaramiento renal de una sustancia se calcula a partir de la tasa de excreción urinaria ($U_s \times V$) de esa sustancia dividida por su concentración plasmática.

EL CLARO DE INULINA PUEDE UTILIZARSE PARA ESTIMAR LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Si una sustancia se filtra libremente (se filtra tan libremente como el agua) y no es reabsorbida o secretada por los túbulos renales, entonces la velocidad a la que esa sustancia se excreta en el

Cuadro 28-4 Uso del aclaramiento para cuantificar la función renal

Término	Ecuación	Unidades
Tasa de liquidación	$s = \frac{U_s \times V}{PAG_s}$	ml / min
Tasa de filtración glomerular	$TFG = \frac{U_{inulina} \times V}{PAG_{inulina}}$	
Relación de liquidación	$\text{Relación de liquidación} = \frac{C_s}{C_{inulina}}$	Ninguno
Flujo plasmático renal efectivo	$RPF = C_{PAH} = \frac{U_{PAH} \times V}{PAG_{PAH}}$	ml / min
Flujo de plasma renal	$PF = \frac{C_{PAH}}{mi_{PAH}} = \frac{\left(U_{PAH} \times V / PAG_{PAH}\right)}{(PAG_{PAH} - V_{PAH}) / PAG_{PAH}} = \frac{U_{PAH} \times V}{PAG_{PAH} - V_{PAH}}$	ml / min
Flujo sanguíneo renal	$BF = \frac{RPF}{1 - \text{Hematocrito}}$	ml / min
Tasa de excreción	x tasa de crecimiento = $U_s \times V$	mg / min, mmol / min o mEq / min
Tasa de reabsorción	Eabsorción ra (te = carga filtrada) - Tasa de excreción = $(TFG \times PAG_s) - U \times V$	mg / min, mmol / min o mEq / min
Tasa de secreción	Tasa de excreción = Tasa de excreción - Carga filtrada	mg / min, mmol / min o mEq / min

C_s, Tasa de depuración de sustancias; mi_{PAH}, Relación de extracción de PAH; ERPF, flujo plasmático renal efectivo; TFG: tasa de filtración glomerular; P, concentración plasmática; PAH, ácido para-aminohipúrico; PAG_{PAH}, concentración de PAH arterial renal; RBF, flujo sanguíneo renal; RPF, flujo plasmático renal; S, una sustancia; U, concentración de orina; V, caudal de orina; V_{PAH}, concentración de PAH venosa renal.

orina ($U_s \times V$) es igual a la tasa de filtración de la sustancia por los riñones ($TFG \times P_s$). Por lo tanto:

$$FR \times P_s = U_s \times V$$

Por lo tanto, la TFG se puede calcular como el aclaramiento de la sustancia de la siguiente manera:

$$FR = \frac{U_s \times V}{PAG_s} = C_2$$

Una sustancia que se ajusta a estos criterios es *inulina*, un polisac- molécula de cártido con un peso molecular de aproximadamente 5200. La inulina, que no se produce en el cuerpo, se encuentra en las raíces de ciertas plantas y debe administrarse por vía intravenosa a un paciente para medir la TFG.

Figura 28-20 muestra el manejo renal de la inulina. En este ejemplo, la concentración plasmática es de 1 mg / ml, la concentración de orina es de 125 mg / ml y el caudal de orina es de 1 ml / min. Por tanto, 125 mg / min de inulina pasan a la orina. Luego, el aclaramiento de inulina se calcula como la tasa de excreción urinaria de inulina dividida por la concentración plasmática, lo que arroja un valor de 125 ml / min. Por lo tanto, se deben filtrar 125 mililitros de plasma que fluyen a través de los riñones para administrar la inulina que aparece en la orina.

La inulina no es la única sustancia que se puede utilizar para determinar la TFG. Otras sustancias que se han utilizado clínicamente para estimar la TFG incluyen *iotalamato, ácido etilendiaminotetraacético de cromo* (EDTA), *cistatina C,* y *creatinina.*

EL ACLARAMIENTO DE CREATININA Y LA CONCENTRACIÓN DE CREATININA EN PLASMA PUEDEN UTILIZARSE PARA ESTIMAR LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

La creatinina es un subproducto del metabolismo muscular y se elimina de los fluidos corporales casi en su totalidad por filtración glomerular. Por lo tanto, el aclaramiento de creatinina también se puede utilizar para evaluar la TFG. Debido a que la medición del aclaramiento de creatinina no requiere la infusión intravenosa en el paciente, este método se usa mucho más que el aclaramiento de inulina para estimar la TFG clínicamente. Sin embargo, el aclaramiento de creatinina no es un marcador perfecto de la TFG porque los túbulos secretan una pequeña cantidad de ella, por lo que la cantidad de creatinina excretada supera ligeramente la cantidad filtrada. Normalmente existe un pequeño error en la medición de la creatinina plasmática que conduce a una sobreestimación de la concentración de creatinina plasmática; fortuitamente, estos dos errores tienden a anularse entre sí. Por tanto, el aclaramiento de creatinina proporciona una estimación razonable de la TFG.

En algunos casos, puede que no sea práctico recolectar orina en un paciente para medir el aclaramiento de creatinina (C_{Cr}). Una aproximación de *cambios* en GFR, sin embargo, se puede obtener simplemente midiendo la concentración de creatinina plasmática (P_{Cr}), que es inversamente proporcional a la GFR:

$$TFG \approx C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times V}{PAG_{Cr}}$$

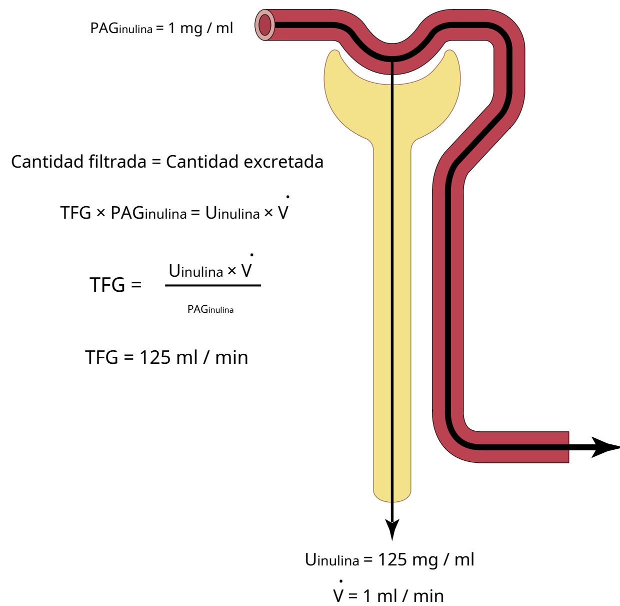


Figura 28-20 Medición de la tasa de filtración glomerular (*TFG*) del aclaramiento renal de inulina. La inulina se filtra libremente por el capilar glomerular. laries pero no es reabsorbido por los túbulos renales. PAGinulina, Concentración de inulina plasmática; Uinulina, concentración de inulina en orina; V, caudal de orina.

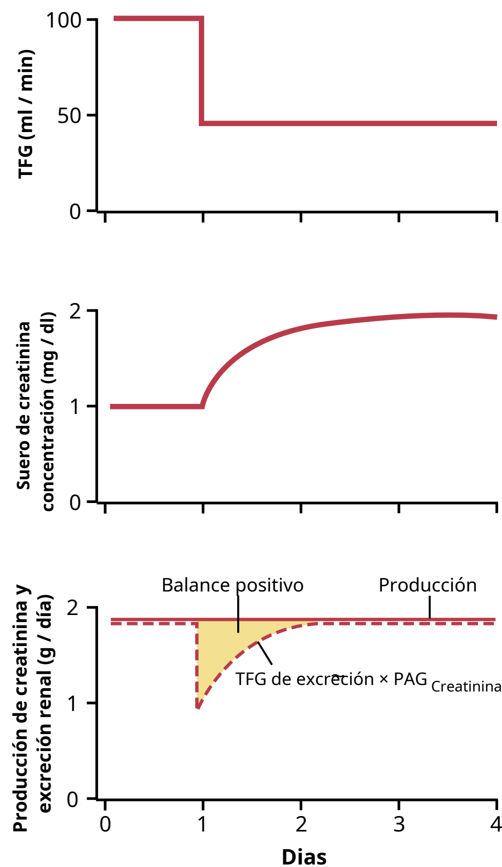


Figura 28-21. Efecto de la reducción de la tasa de filtración glomerular (*TFG*) en un 50% sobre la concentración de creatinina sérica y sobre la tasa de excreción de creatinina cuando la tasa de producción de creatinina permanece constante. PAGCreatinina, Concentración de creatinina plasmática.

Si la TFG disminuye repentinamente en un 50%, los riñones filtrarán y excretarán transitoriamente solo la mitad de la creatinina, lo que provocará la acumulación de creatinina en los fluidos corporales y elevará la concentración plasmática. La concentración plasmática de creatinina seguirá aumentando hasta que la carga filtrada de creatinina atinina (P_{Cr} × TFG) y excreción de creatinina ($U_{Cr} \times \dot{V}$) volver a la normalidad y un equilibrio entre la producción de creatinina y se restablece la excreción de creatinina. Esta respuesta se producirá cuando el nivel de creatinina plasmática aumente hasta aproximadamente el doble de lo normal, como se muestra en**Figura 28-21.**.

Si la TFG cae a una cuarta parte de lo normal, el nivel de creatinina plasmática aumentaría a aproximadamente cuatro veces lo normal, y una disminución de la TFG a un octavo de lo normal elevaría el nivel de creatinina plasmática a ocho veces lo normal. Por lo tanto, en condiciones de estado estacionario, la tasa de excreción de creatinina es igual a la tasa de producción de creatinina, a pesar de las reducciones en la TFG. Sin embargo, esta tasa normal de excreción de creatinina se produce a expensas de una concentración de creatinina plasmática elevada, como se muestra en**Figura 28-22.**.

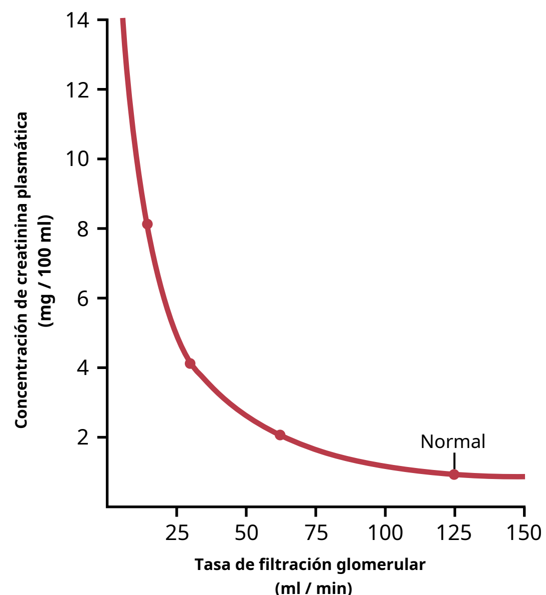


Figura 28-22. Relación aproximada entre la tasa de filtración glomerular (*TFG*) y la concentración de creatinina plasmática en condiciones de equilibrio. Disminuir la TFG en un 50% aumentará el nivel de creatinina plasmática al doble de lo normal si la producción de creatinina por parte del cuerpo permanece constante.

LA CLARACIÓN DE ÁCIDO PARAAMINOHIPPÚRICO PUEDE UTILIZARSE PARA ESTIMAR EL FLUJO RENAL DEL PLASMA

Teóricamente, si una sustancia es *completamente* eliminada del plasma, la tasa de depuración de esa sustancia es igual a la RPF total. En otras palabras, la cantidad de sustancia entregado a los riñones en la sangre (RPF × P_s) sería igual a la cantidad excretada en la orina ($U_s \times \dot{V}$). Por tanto, el RPF podría calcularse de la siguiente manera:

$$RPF = \frac{U_s \times \dot{V}}{PAG_s} = C_s$$

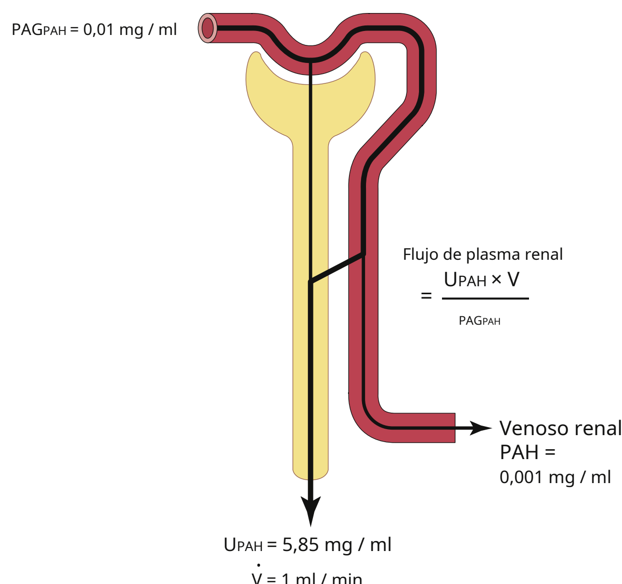


Figura 28-23. Medición del flujo plasmático renal a partir del aclaramiento renal de ácido paraaminohipúrico (*PAH*). La PAH se filtra libremente por los capilares glomerulares y también se secreta desde la sangre de los capilares peritubulares hacia la luz tubular. La cantidad de PAH en el plasma de la arteria renal es aproximadamente igual a la cantidad de PAH excretada en la orina. Por tanto, el flujo plasmático renal se puede calcular a partir del aclaramiento de PAH. Para ser más precisos, se puede corregir el porcentaje de HAP que todavía está en la sangre cuando sale del riñones PAGPAH, Concentración de PAH plasmática arterial; UPAH, concentración de PAH en orina; $\dot{V}$, tasa de flujo de orina.

Debido a que la TFG es solo alrededor del 20% del flujo plasmático total, una sustancia que se elimina completamente del plasma debe excretarse por secreción tubular, así como por filtración glomerular (**Figura 28-23.**). No hay sustancia conocida que sea *completamente* aclarado por los riñones. Una sustancia, la HAP, se elimina aproximadamente en un 90% del plasma. Por lo tanto, la depuración de PAH se puede utilizar para aproximar la RPF. Para ser más precisos, se puede corregir el porcentaje de HAP que todavía está en la sangre cuando sale de los riñones. El porcentaje de PAH eliminado de la sangre se conoce como *relación de extracción de PAH* y promedia alrededor del 90% en riñones normales. En los riñones enfermos, esta tasa de extracción puede reducirse debido a la incapacidad de los túbulos dañados para secretar PAH en el líquido tubular.

El cálculo de RPF se puede demostrar con el siguiente ejemplo. Suponga que la concentración plasmática de PAH es de 0,01 mg / ml, la concentración de orina es de 5,85 mg / ml y la tasa de flujo de orina es de 1 ml / min. El aclaramiento de PAH se puede calcular a partir de la tasa de excreción urinaria de PAH (5,85 [mg / ml] × 1 [ml / min]) dividida por la concentración plasmática de PAH (0,01 mg / ml). Por tanto, se calcula que el aclaramiento de PAH es de 585 ml / min.

Si la tasa de extracción de PAH es del 90%, el RPF real se puede calcular dividiendo 585 ml / min por 0,9, lo que arroja un valor de 650 ml / min. Por lo tanto, el RPF total se puede calcular de la siguiente manera:

$$\text{Flujo plasmático renal total} = \frac{\text{Aclaramiento de PAH}}{\text{Relación de extracción de PAH}}$$

La tasa de extracción (EPAH) se calcula como la diferencia presencia entre la HAP arterial renal (PPAH) y renal HAP venosa (VPAH) concentraciones, divididas por la concentración de PAH arterial renal:

$$\text{PAH} = \frac{\text{PAG}_{PAH} - \text{V}_{PAH}}{\text{PAG}_{PAH}}$$

Se puede calcular el flujo sanguíneo total a través de los riñones a partir del FPR total y el hematocrito (el porcentaje de glóbulos rojos en la sangre). Si el hematocrito es 0,45 y el RPF total es 650 ml / min, el flujo sanguíneo total a través de ambos riñones es 650 / (1 - 0,45), o 1182 ml / min.

LA FRACCIÓN DE FILTRACIÓN SE CALCULA A PARTIR DE FG DIVIDIDO POR RPF

Para calcular la fracción de filtración, que es la fracción de plasma que se filtra a través de la membrana glomerular, primero se debe conocer el RPF (aclaramiento de PAH) y el GFR (aclaramiento de inulina). Si el RPF es 650 ml / min y el GFR es 125 ml / min, la fracción de filtración (FF) se calcula de la siguiente manera:

$$\text{FF} = \text{TFG} / \text{RPF} = 125/650 = 0{,}19$$

CÁLCULO DE TUBULAR REABSORCIÓN O SECRECIÓN DE DESPACIMIENTOS RENALES

Si se conocen las tasas de filtración glomerular y excreción renal de una sustancia, se puede calcular si hay una reabsorción neta o una secreción neta de esa sustancia por los túbulos renales. Por ejemplo, si la tasa de excreción de la sustancia ($U_s \times \dot{V}$) es menor que el carga filtrada de la sustancia (GFR × P_s), entonces parte de la sustancia debe haber sido reabsorbida de los túbulos renales. Por el contrario, si la tasa de excreción de la sustancia es mayor que su carga filtrada, la tasa a la que aparece en la orina representa la suma de la tasa de filtración glomerular más la secreción tubular.

El siguiente ejemplo demuestra el cálculo de la reabsorción tubular. Suponga que se obtuvieron los siguientes valores de laboratorio para un paciente:

- Tasa de flujo de orina = 1 ml / min
- Concentración de sodio en orina ($U_{N/A}$) = 70 mEq / L = 70 μEq / ml
- Concentración de sodio en plasma = 140 mEq / L = 140 μEq / ml
- TFG (aclaramiento de inulina) = 100 ml / min

En este ejemplo, la carga de sodio filtrado es GFR × $P_{N/A}$, o 100 ml / min × 140 μEq / ml = 14.000 μEq / min. Urinario excreción de sodio ($U_{N/A}$ × flujo de orina) es de 70 μEq / min. Por lo tanto, la reabsorción tubular de sodio es la diferencia entre la carga filtrada y la excreción urinaria, o 14.000 μEq / min - 70 μEq / min = 13.930 μEq / min.

Comparaciones del aclaramiento de inulina con el aclaramiento de Diferentes solutos. Se pueden hacer las siguientes generalizaciones comparando el aclaramiento de una sustancia con el aclaramiento de inulina, el estándar de oro para medir la TFG:
(1) si la tasa de aclaramiento de la sustancia es igual a la de la inulina, la sustancia solo se filtra y no se reabsorbe ni se secreta; (2) si la tasa de depuración de una sustancia es menor que la depuración de inulina, la sustancia debe haber sido reabsorbida por los túbulos de nefrona; y (3) si la tasa de depuración de una sustancia es mayor que la de la inulina, la sustancia debe ser secretada por los túbulos de la nefrona. A continuación se enumeran las tasas de eliminación aproximadas de algunas de las sustancias que normalmente manejan los riñones:

Sustancia	Tasa de aclaramiento (ml / min)
Glucosa	0
Sodio	0,9
Cloruro	1.3
Potasio	12,0
Fosfato	25,0
Inulina	125,0
Creatinina	140,0

Bibliografía

Bie P: péptidos natriuréticos y regulación normal de los fluidos corporales. Compr Physiol 8: 1211, 2018.

Delpire E, Gagnon KB: Función fisiológica del cotransportador Na + -K + -2Cl- (NKCC) en células no polarizadas y epitelios transportadores. Compr Physiol 25; 8: 871, 2018.

Féraille E, Dizin E: Control coordinado de ENaC y Na +, K + -ATPasa en el conducto colector renal. J Am Soc Nephrol 27: 2554, 2016. FrommM, Piontek J, Rosenthal R, Günzel D, Krug SM: Uniones estrechas del túbulo proximal y sus proteínas de canal. Arco de Pflugers 469: 877, 2018.

Gonzalez-Vicente A, Saez F, Monzon CM, Asirwatham J, Garvin JL: transporte de sodio de extremidades ascendentes gruesas en la patogenia de la hipertensión. Physiol Rev 99: 235, 2019.

Hall JE, Brands MW: El sistema renina-angiotensina-aldosterona: mecanismos renales y homeostasis circulatoria. En: Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney — Physiology and Pathophysiology, 3ª ed. Nueva York: Raven Press, 2000.

Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME: Hipertensión inducida por obesidad: interacción de los mecanismos neurohumorales y renales. Circ Res 116: 991, 2015.

Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al: Hipertensión: fisiología y fisiopatología. Compr Physiol 2: 2393, 2012.

Klein JD, Sands JM: Transporte de urea y potencial clínico de los urearéticos. Curr Opin Nephrol Hypertens 25: 444, 2016.

Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S: Fisiología molecular del equilibrio hídrico. N Engl J Med 372: 1349, 2015.

Ko B: hormona paratiroidea y regulación del transporte de calcio tubular renal. Curr Opin Nephrol Hypertens 26: 405, 2017. Makrides V, Camargo SM, Verrey F: Transporte de aminoácidos en el riñón. Compr Physiol 4: 367, 2014.

McCormick JA, Ellison DH: túbulo contorneado distal. Compr Physiol 5:45, 2015.

Moe SM: Homeostasis del calcio en la salud y en la enfermedad renal. Compr Physiol 6: 1781, 2016.

Monte DB. Extremidad ascendente gruesa del asa de Henle. Clin J Am Soc Nephrol 9: 1974, 2014.

Nielsen S, Frøkiær J, Marples D, et al: Acuaporinas en el riñón: de moléculas a medicamentos. Physiol Rev 82: 205, 2002.

Palmer LG, Schnermann J: Control integrado del transporte de Na a lo largo de la nefrona. Clin J Am Soc Nephrol 10: 676, 2015.

Reilly RF, Ellison DH: Túbulo distal de mamíferos: fisiología, fisiopatología y anatomía molecular. Physiol Rev 80: 277, 2000.

Rieg T, Vallon V: Desarrollo de inhibidores de SGLT1 y SGLT2. Diabetologia 61: 2079, 2018.

Rossier BC, Baker ME, Studer RA: Transporte de sodio epitelial y su control por la aldosterona: la historia de nuestro entorno interno revisada. Physiol Rev 95: 297, 2015.

Roy A, Al-bataineh MM, Pastor-Soler NM: Regulación y función celular intercalada del conducto colector. Clin J Am Soc Nephrol 10: 305, 2015.

Seegmiller JC, Eckfeldt JH, Lieske JC: Desafíos en la medición de la tasa de filtración glomerular: una perspectiva de laboratorio clínico. Enfermedad renal crónica avanzada 25:84, 2018.

Staruschenko A: Efectos beneficiosos del potasio elevado: contribución de los canales de K + basolaterales renales. Hipertensión 71: 1015, 2018.

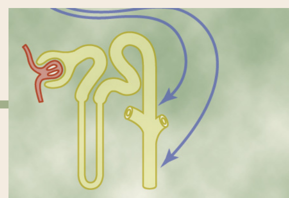
Staruschenko A: Regulación del transporte en el túbulo conector y el conducto colector cortical. Compr Physiol 2: 1541, 2012.

Thomson SC, Blantz RC: equilibrio glomerulotubular, retroalimentación tubuloglomerular y homeostasis de la sal. J Am Soc Nephrol 19: 2272, 2008.

Wang K, Kestenbaum B: Aclaramiento secretor del túbulo proximal: un socio descuidado de la función renal. Clin J Am Soc Nephrol 13: 1291, 2018.

Wang T, Weinbaum S, Weinstein AM: Regulación del equilibrio glomerulotubular: función del túbulo proximal activada por flujo. Arco de Pflugers 469: 643, 2017.

Yamazaki O, Ishizawa K, Hirohama D, Fujita T, Shibata S: transporte de electrolitos en el conducto colector renal y su regulación por el sistema reninaangiotensina-aldosterona. Clin Sci (Lond) 133: 75, 2019.



CAPÍTULO 2 9

Concentración y dilución de orina; Regulación de la osmolaridad del líquido extracelular y la concentración de sodio

Para que las células del cuerpo funcionen correctamente, deben estar bañadas en líquido extracelular con una concentración relativamente constante de electrolitos. los*concentración total* de solutos en el líquido extracelular, y por lo tanto la osmolaridad, también debe regularse con precisión para evitar que las células se contraigan o se hinchen. La osmolaridad está determinada por la cantidad de soluto (principalmente cloruro de sodio) dividida por el volumen del líquido extracelular. Por tanto, en gran medida, la osmolaridad del líquido extracelular y la concentración de cloruro de sodio están reguladas por la cantidad de agua extracelular. El agua corporal total está controlada por (1) la ingesta de líquidos, que está regulada por factores que determinan la sed; y (2) la excreción renal de agua, que está controlada por múltiples factores que influyen en la filtración glomerular y la reabsorción tubular.

En este capítulo, discutimos lo siguiente: (1) mecanismos que hacen que los riñones eliminen el exceso de agua al excretar una orina diluida; (2) mecanismos que hacen que los riñones conserven agua al excretar una orina concentrada; (3) mecanismos de retroalimentación renal que controlan la osmolaridad y la concentración de sodio en el líquido extracelular; y (4) mecanismos de sed y apetito por sal que determinan la ingesta de agua y sal, que también ayudan a controlar el volumen de líquido extracelular, la osmolaridad y la concentración de sodio.

RIÑONES EXCRETO EXCESO DE AGUA FORMANDO ORINA DILUIDA

Los riñones normales tienen una enorme capacidad para variar las proporciones relativas de solutos y agua en la orina en respuesta a diversos desafíos. Cuando hay un exceso de agua en el cuerpo y la osmolaridad de los fluidos corporales se reduce, los riñones pueden excretar orina con una osmolaridad tan baja como 50 mOsm / L, una concentración que es solo alrededor de una sexta parte de la osmolaridad del líquido extracelular normal. Por el contrario, cuando hay un déficit de agua en el cuerpo y la osmolaridad del líquido extracelular es alta, los riñones pueden excretar orina muy concentrada con una osmolaridad de 1200 a 1400 mOsm / L. Igualmente importante, los riñones pueden excretar un gran volumen de orina diluida o un volumen pequeño de orina concentrada sin cambios importantes en las tasas de excreción de solutos como sodio y potasio. Esta capacidad para regular la excreción de agua independientemente de la excreción de solutos es necesaria para la supervivencia, especialmente cuando la ingesta de líquidos es limitada.

HORMONAS ANTIDIURÉTICAS CONTROLAN LA CONCENTRACIÓN DE LA ORINA

El cuerpo tiene un poderoso sistema de retroalimentación para regular la osmolaridad plasmática y la concentración de sodio que opera alterando la excreción renal de agua independientemente de la tasa de excreción de solutos. Un efector principal de esta retroalimentación es*hormona antidiurética* (ADH), también llamado *vasopresina*. Cuando la osmolaridad de los fluidos corporales aumenta por encima de lo normal (es decir, los solutos en los fluidos corporales se vuelven demasiado concentrados), la glándula pituitaria posterior secreta más ADH, lo que aumenta la permeabilidad de los túbulos distales y los conductos colectores al agua, como se describe en Capitulo 28. Este mecanismo aumenta la reabsorción de agua y disminuye el volumen de orina, pero no altera notablemente la tasa de excreción renal de los solutos.

Cuando hay un exceso de agua en el cuerpo y se reduce la osmolaridad del líquido extracelular, la secreción de ADH por parte de la hipófisis posterior disminuye, lo que reduce la permeabilidad del túbulo distal y los conductos colectores al agua, lo que hace que se excreten mayores cantidades de orina más diluida. . Por tanto, la tasa de secreción de ADH determina, en gran medida, si el riñón excreta orina diluida o concentrada.

MECANISMOS RENALES PARA EXCRETAR ORINA DILUIDA

Cuando hay un gran exceso de agua en el cuerpo, el riñón puede excretar hasta 20 L / día de orina diluida, con una concentración tan baja como 50 mOsm / L. El riñón realiza esta impresionante hazaña al continuar reabsorbiendo solutos sin reabsorber grandes cantidades de agua en las partes distales de la nefrona, incluido el túbulo distal tardío y los conductos colectores.

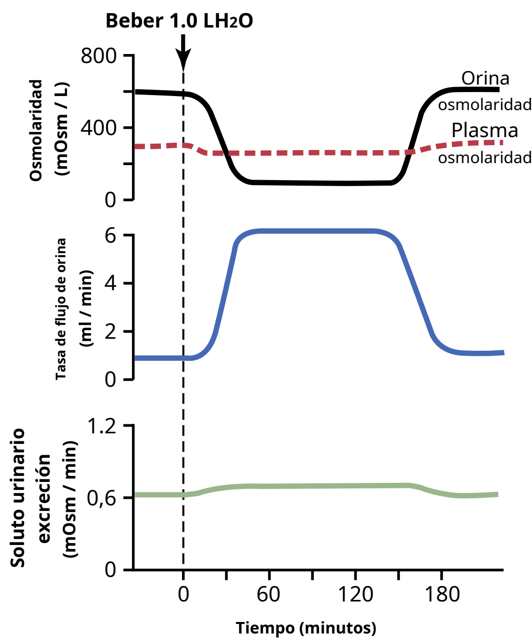


Figura 29-1. Diuresis de agua en una persona después de la ingestión de 1 litro de agua. Tenga en cuenta que después de la ingestión de agua, el volumen de orina aumenta y la osmolaridad de la orina disminuye, lo que provoca la excreción de un gran volumen de orina diluida; sin embargo, la cantidad total de soluto excretada por los riñones permanece relativamente constante. Estas respuestas de los riñones evitan que la osmolaridad plasmática disminuya notablemente durante la ingestión excesiva de agua.

Figura 29-1 muestra las respuestas renales aproximadas en un ser humano después de la ingestión de 1 litro de agua. Tenga en cuenta que el volumen de orina aumentó a aproximadamente seis veces lo normal dentro de los 45 minutos posteriores a la ingestión del agua. Sin embargo, la cantidad total de soluto excretado permaneció relativamente constante porque la orina formada se diluyó y la osmolaridad de la orina disminuyó de 600 a aproximadamente 100 mOsm / L. Por lo tanto, después de la ingestión de un exceso de agua, el riñón elimina el exceso de agua del cuerpo, pero no excreta cantidades excesivas de solutos.

Cuando se forma inicialmente el filtrado glomerular, su osmolaridad es aproximadamente la misma que la del plasma (300 mOsm / L). Para excretar el exceso de agua, el filtrado se diluye a medida que pasa a lo largo del túbulo reabsorbiendo los solutos en mayor medida que el agua, como se muestra enFigura 29-2. Sin embargo, esta dilución ocurre solo en ciertos segmentos del sistema tubular, como se describe en las siguientes secciones.

El líquido tubular permanece isosmótico en los túbulos proximales. A medida que el líquido fluye a través del túbulo proximal, los solutos y el agua se reabsorben en proporciones iguales, por lo que se producen pocos cambios en la osmolaridad. Por tanto, el líquido del túbulo proximal permanece isosmótico con respecto al plasma, con una osmolaridad de aproximadamente 300 mOsm / L. A medida que el líquido pasa por el asa descendente de Henle, el agua se reabsorbe por ósmosis y el líquido tubular alcanza el equilibrio con el líquido intersticial circundante de la médula renal, que es muy hipertónico, aproximadamente dos a cuatro veces la osmolaridad del filtrado glomerular original. Por lo tanto, el líquido tubular se vuelve más concentrado a medida que fluye hacia la médula interna.

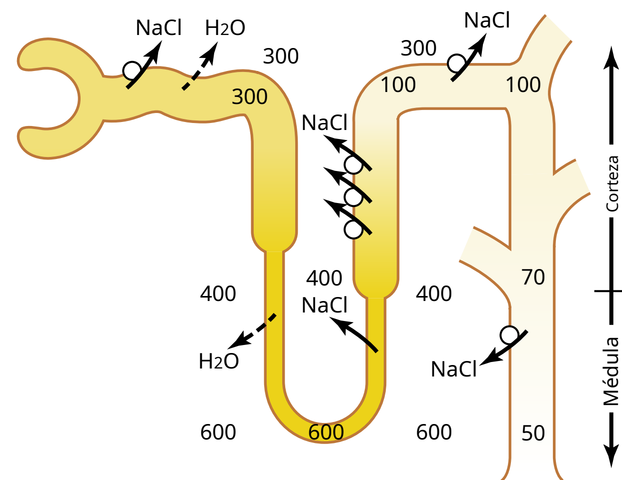


Figura 29-2. Formación de orina diluida cuando los niveles de hormona antidiurética (ADH) son muy bajos. Tenga en cuenta que en el asa ascendente de Henle, el líquido tubular se vuelve muy diluido. En los túbulos distales y los túbulos colectores, el líquido tubular se diluye aún más por la reabsorción de cloruro de sodio y la falta de reabsorción de agua cuando los niveles de ADH son muy bajos. La falta de reabsorción de agua y la reabsorción continua de solutos dan lugar a un gran volumen de orina diluida. (Los valores numéricos están en miliosmoles por litro).

El líquido tubular se diluye en el bucle ascendente de Henle. En la rama ascendente del asa de Henle, especialmente en el segmento grueso, se reabsorben con avidez el sodio, el potasio y el cloruro. Sin embargo, esta porción del segmento tubular es impermeable al agua, incluso en presencia de grandes cantidades de ADH. Por lo tanto, el líquido tubular se vuelve más diluido a medida que fluye hacia arriba por el asa ascendente de Henle hacia el túbulo distal temprano, y la osmolaridad disminuye progresivamente hasta alrededor de 100 mOsm / L para cuando el líquido ingresa al segmento tubular distal temprano.

Por lo tanto, independientemente de si la ADH está presente o ausente, El líquido que sale del segmento tubular distal temprano es hipoosmótico., con una osmolaridad de solo alrededor de un tercio de la osmolaridad del plasma.

El líquido tubular en los túbulos distales y colectores se diluye aún más en ausencia de ADH. A medida que el líquido diluido del túbulo distal temprano pasa al túbulo contorneado distal tardío, el conducto colector cortical y el conducto colector medular, se produce una reabsorción adicional de cloruro de sodio. En ausencia de ADH, esta porción del túbulo también es impermeable al agua y la reabsorción adicional de solutos hace que el líquido tubular se diluya aún más, disminuyendo su osmolaridad hasta 50 mOsm / L. La falta de reabsorción de agua y la reabsorción continua de solutos dan lugar a un gran volumen de orina diluida.

En resumen, el mecanismo para formar orina diluida es continuar reabsorbiendo solutos de los segmentos distales del sistema tubular mientras se reduce la reabsorción de agua. En los riñones sanos, el líquido que sale del asa ascendente de Henle y del túbulo distal temprano siempre está diluido, independientemente del nivel de ADH. En ausencia de ADH, la orina se diluye más en el túbulo distal tardío y los conductos colectores, y se excreta un gran volumen de orina diluida.

LOS RIÑONES CONSERVAN EL AGUA EXCRETANDO ORINA CONCENTRADA

La capacidad del riñón para formar orina concentrada es esencial para la supervivencia de los mamíferos que viven en la tierra, incluidos los humanos. El agua se pierde continuamente del cuerpo a través de varias rutas, incluidos los pulmones por evaporación en el aire espirado, el tracto gastrointestinal por las heces, la piel por evaporación y transpiración y los riñones por la excreción de orina. Se requiere la ingesta de líquidos para igualar esta pérdida, pero la capacidad de los riñones para formar un pequeño volumen de orina concentrada minimiza la ingesta de líquidos necesaria para mantener la homeostasis, una función que es especialmente importante cuando hay escasez de agua.

Cuando hay un déficit de agua en el cuerpo, los riñones forman orina concentrada al continuar excretando solutos mientras aumentan la reabsorción de agua y disminuyen el volumen de orina. El riñón humano puede producir una concentración máxima de orina de 1200 a 1400 mOsm / L, cuatro a cinco veces la osmolaridad del plasma.

Algunos animales del desierto, como el ratón australiano, pueden concentrar la orina hasta 10.000 mOsm / L. Esta habilidad permite que el ratón sobreviva en el desierto sin beber agua; Se puede obtener suficiente agua a través de los alimentos ingeridos y el agua producida en el cuerpo por el metabolismo de los alimentos. Los animales adaptados a entornos de agua dulce suelen tener una capacidad mínima para concentrar la orina. Los castores, por ejemplo, pueden concentrar la orina solo a unos 500 mOsm / L.

Volumen de orina obligatorio

La capacidad de concentración máxima del riñón dicta la cantidad de volumen de orina que debe excretarse cada día para eliminar del cuerpo los productos de desecho metabólico y los electrolitos que se ingieren. Una persona normal de 70 kg debe excretar alrededor de 600 miliosmoles de soluto al día. Si la capacidad máxima de concentración de orina es de 1200 mOsm / L, la*mínimo* volumen de orina que debe excretarse, llamado *volumen de orina obligatorio,* se puede calcular de la siguiente manera:

$$\frac{600 \text{ mOsm / día}}{1200 \text{ mOsm / L}} = 0{,}5 \text{ L / día}$$

Esta mínima pérdida de volumen en la orina contribuye a la deshidratación, junto con la pérdida de agua de la piel, el tracto respiratorio y el tracto gastrointestinal, cuando no hay agua disponible para beber.

La capacidad limitada del riñón humano para concentrar la orina a solo 1200 mOsm / L explica por qué se produce una deshidratación grave si se intenta beber agua de mar. La concentración de cloruro de sodio en el océano promedia aproximadamente 3,0% a 3,5%, con una osmolaridad entre aproximadamente 1000 y 1200 mOsm / L. Beber 1 litro de agua de mar con una concentración de 1200 mOsm / L proporcionaría una ingesta total de cloruro de sodio de 1200 miliosmoles. Si la capacidad máxima de concentración de orina es de 1200 mOsm / L, la cantidad de volumen de orina necesaria para excretar 1200 miliosmoles sería de 1,0 litro. Entonces, ¿por qué beber agua de mar provoca deshidratación? La respuesta es que el riñón también debe excretar otros solutos, especialmente urea, que aportan alrededor de 600 mOsm / L cuando la orina se concentra al máximo. por lo tanto, el La concentración máxima de cloruro de sodio que puede ser excretado por los riñones es de aproximadamente 600 mOsm / L. Por lo tanto, por cada litro de agua de mar ingerido, se necesitarían 1,5 litros de volumen de orina para eliminar del cuerpo 1200 miliosmoles de cloruro de sodio ingeridos, además de 600 miliosmoles de otros solutos, como la urea. Esto daría lugar a una pérdida neta de líquido de 0,5 litros por cada litro de agua de mar, lo que explica la rápida deshidratación que se produce en las víctimas de naufragios que beben agua de mar. Sin embargo, el ratón australiano de la víctima de un naufragio podría beber agua de mar con impunidad.

Gravedad específica de la orina

Orina *Gravedad específica* se utiliza a menudo en entornos clínicos para proporcionar una estimación rápida de la concentración de solutos en la orina. Cuanto más concentrada esté la orina, mayor será la gravedad específica de la orina. En la mayoría de los casos, la gravedad específica de la orina aumenta linealmente con el aumento de la osmolaridad de la orina (**Figura 29-3.**). La gravedad específica de la orina, sin embargo, es una medida del peso de los solutos en un volumen dado de orina y, por lo tanto, está determinada por el número y tamaño de las moléculas de soluto. Por el contrario, la osmolaridad está determinada solo por el número de moléculas de soluto en un volumen dado.

La gravedad específica de la orina se expresa generalmente en gramos por mililitro (g / ml) y, en los seres humanos, normalmente varía de 1,002 a 1,028 g / ml, aumentando en 0,001 por cada 35 a 40 mOsm / L de aumento de la osmolaridad de la orina. Esta relación entre la gravedad específica y la osmolaridad se altera cuando hay cantidades importantes de moléculas grandes en la orina, como glucosa, medios de radiocontraste utilizados con fines diagnósticos o algunos antibióticos. En estos casos, las mediciones de la gravedad específica de la orina pueden sugerir falsamente una orina muy concentrada, a pesar de una osmolalidad urinaria normal.

Hay varillas reactivas disponibles que miden la gravedad específica aproximada de la orina, pero la mayoría de los laboratorios miden gravedad con un *refractómetro*.

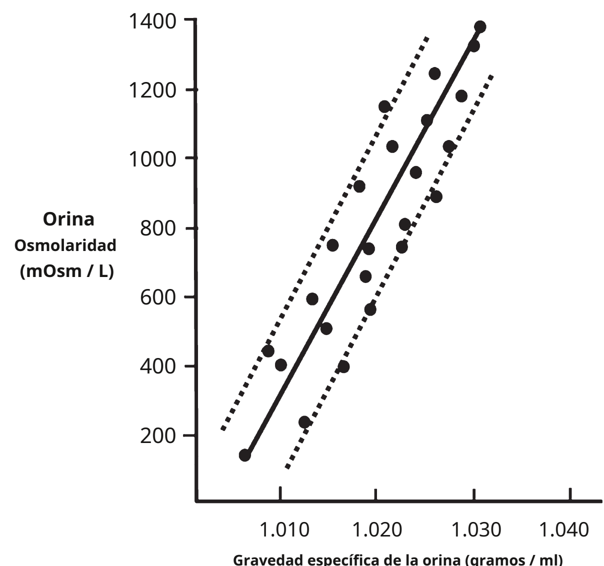


Figura 29-3. Relación entre la gravedad específica y la osmolaridad de la orina.

LA ORINA EXCRETADA CONCENTRADA REQUIERE NIVELES ALTOS DE ADH Y MÉDULA RENAL HIPEROSMÓTICA

Los requisitos básicos para formar una orina concentrada son (1) una *alto nivel de ADH*, que aumenta la permeabilidad de los túbulos distales y los conductos colectores al agua, permitiendo así que estos segmentos tubulares reabsorban con avidez el agua; y 2)*una alta osmolaridad del líquido intersticial medular renal*, que proporciona el gradiente osmótico necesario para que se produzca la reabsorción de agua en presencia de niveles elevados de ADH.

El intersticio medular renal que rodea los conductos colectores es normalmente hiperosmótico, por lo que cuando los niveles de ADH son altos, el agua se mueve a través de la membrana tubular por ósmosis hacia el intersticio renal; desde allí es transportado por los vasa recta de regreso a la sangre. Por tanto, la capacidad de concentración de orina está limitada por el nivel de ADH y por el grado de hiperosmolaridad de la médula renal. Más adelante discutiremos los factores que controlan la secreción de ADH, pero por ahora, ¿cuál es el proceso por el cual el líquido intersticial medular renal se vuelve hiperosmótico? Este proceso implica el funcionamiento del*mecanismo multiplicador de contracorriente*.

El mecanismo multiplicador de contracorriente depende de la disposición anatómica especial de las asas de Henle y vasa recta, los capilares peritubulares especializados de la médula renal.. En los seres humanos, alrededor del 25% de las nefronas son *nefronas yuxtamedulares*, con asas de Henle y vasa recta que penetran profundamente en la médula antes de regresar a la corteza. Algunas de las asas de Henle se sumergen hasta las puntas de las papilas renales que se proyectan desde la médula hacia la pelvis renal. Paralelos a las largas asas de Henle se encuentran los vasa recta, que también descienden hacia la médula antes de regresar a la corteza renal. Y finalmente, los conductos colectores, que transportan la orina a través de la médula renal hiperosmótica antes de su excreción, también juegan un papel crítico en el mecanismo de contracorriente.

EL MECANISMO MULTIPLICADOR CONTRA CORRIENTE PRODUCE INTERSTICIO MEDULAR RENAL HIPEROSMÓTICO

La osmolaridad del líquido intersticial en casi todas las partes del cuerpo es de aproximadamente 300 mOsm / L, que es similar a la osmolaridad plasmática. (Como se discutió enCapitulo 25, los *actividad osmolar corregida,* que explica la atracción intermolecular, es de aproximadamente 282 mOsm / L.) La osmolaridad del líquido intersticial en la médula del riñón es mucho mayor y puede aumentar progresivamente hasta aproximadamente 1200 a 1400 mOsm / L en la punta pélvica de la médula. Esto significa que el intersticio medular renal ha acumulado solutos en gran exceso de agua. Una vez que se alcanza la alta concentración de solutos en la médula, se mantiene mediante un flujo equilibrado de entrada y salida de solutos y agua en la médula.

Los principales factores que contribuyen a la acumulación de concentración de solutos en la médula renal son los siguientes:

1. Transporte activo de iones de sodio y cotransporte de potasio, cloruro y otros iones desde la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle hacia el intersticio medular
2. Transporte activo de iones desde los conductos colectores hacia el intersticio medular
3. Difusión facilitada de urea desde los conductos colectores medulares internos hacia el intersticio medular
4. Difusión de solo pequeñas cantidades de agua desde los túbulos medulares hacia el intersticio medular, mucho menor que la reabsorción de solutos hacia el intersticio medular.

BUCLE DE CARACTERÍSTICAS HENLE QUE PROVOCAN QUE LAS SOLUTAS QUEDAN ATRAPADAS EN LA MÉDULA RENAL

Las características de transporte de los bucles de Henle se resumen en **Tabla 29-1**, junto con las propiedades de los túbulos proximales, túbulos distales, túbulos colectores corticales y conductos colectores medulares internos.

Una de las principales razones de la alta osmolaridad medular es el transporte activo de sodio y el cotransporte de potasio, cloruro y otros iones desde el asa ascendente gruesa de Henle hacia el intersticio. Esta bomba es capaz de establecer un gradiente de concentración de aproximadamente 200 mOsm / L entre la luz tubular y el líquido intersticial. Debido a que la rama ascendente gruesa es prácticamente impermeable al agua, los solutos bombeados no son seguidos por un flujo osmótico de agua hacia el intersticio. Por lo tanto, el transporte activo de sodio y otros iones fuera del asa ascendente gruesa agrega solutos en exceso de agua al riñón.

Tabla 29-1 Resumen de las características de los túbulos: concentración de orina

Estructura	NaCl activo Transporte	*Permeabilidad* H_2O	NaCl	urea
Túbulo proximal	+ +	+ +	+	+
Delgado descendente miembro	0	+ +	+	+
Delgado ascendente miembro	0	0	+	+
Ascendente grueso miembro	+ +	0	0	0
Túbulo distal	+	+ ADH	0	0
Recolección cortical tubito	+	+ ADH	0	0
Medular interior conducto colector	+	+ ADH	0	+ ADH

ADH, hormona antidiurética; NaCl, cloruro de sodio; 0, nivel mínimo de transporte activo o permeabilidad; +, nivel moderado de transporte activo o permeabilidad; ++, alto nivel de transporte activo o permeabilidad; + ADH, la ADH aumenta la permeabilidad al agua o urea.

intersticio medular. Existe cierta reabsorción pasiva de cloruro de sodio de la rama ascendente delgada del asa de Henle, que también es esencialmente impermeable al agua, lo que se suma a la alta concentración de solutos del intersticio medular renal.

La rama descendente del asa de Henle, en contraste con la rama ascendente, es muy permeable al agua y la osmolaridad del líquido tubular se iguala rápidamente a la osmolaridad medular renal. Por lo tanto, el agua se difunde desde la rama descendente del asa de Henle hacia el intersticio y la osmolaridad del líquido tubular aumenta gradualmente a medida que fluye hacia la punta del asa de Henle.

Pasos involucrados en la causa del intersticio medular renal hiperosmótico. Teniendo en cuenta estas características del asa de Henle, analicemos ahora cómo la médula renal se vuelve hiperosmótica (Video 29-1). Primero, suponga que el asa de Henle está llena de líquido con una concentración de 300 mOsm / L, la misma que sale del túbulo proximal (**Figura 29-4.**, paso 1). A continuación, la bomba de iones activa del *extremidad ascendente gruesa* en el asa de Henle reduce la concentración dentro del túbulo y aumenta la concentración intersticial; Esta bomba establece un gradiente de concentración de 200 mOsm / L entre el líquido tubular y el líquido intersticial (**Figura 29-4.**, paso 2). El límite del gradiente es de aproximadamente 200 mOsm / L porque la difusión paracelular de iones de regreso al túbulo finalmente contrarresta el transporte de iones fuera de la luz cuando se alcanza el gradiente de concentración de 200 mOsm / L.

El paso 3 es que el fluido tubular en el *rama descendente del bucle de Henle* y el líquido intersticial alcanza rápidamente el equilibrio osmótico debido a la ósmosis del agua que sale de la rama descendente. La osmolaridad intersticial se mantiene en 400 mOsm / L debido al transporte continuo de iones fuera del asa ascendente gruesa de Henle. Así, por sí solo, el transporte activo de cloruro de sodio fuera de la rama ascendente gruesa es capaz de establecer solo un gradiente de concentración de 200 mOsm / L, que es mucho menor que el alcanzado.
por el sistema multiplicador de contracorriente.

El paso 4 es el flujo adicional de líquido hacia el asa de Henle desde el túbulo proximal, lo que hace que el líquido hiperosmótico formado previamente en la rama descendente fluya hacia la rama ascendente. Una vez que este líquido está en la rama ascendente, se bombean iones adicionales al intersticio y el agua permanece en el líquido tubular hasta que se establece un gradiente osmótico de 200 mOsm / L y la osmolaridad del líquido intersticial aumenta a 500 mOsm / L (paso 5) . Luego, una vez más, el líquido de la rama descendente alcanza el equilibrio con el líquido intersticial medular hiperosmótico (paso 6) y, a medida que el líquido tubular hiperosmótico de la rama descendente del asa de Henle fluye hacia la rama ascendente, se bombea continuamente más soluto. fuera de los túbulos y se deposita en el intersticio medular.

Estos pasos se repiten una y otra vez, con el efecto neto de agregar más y más soluto a la médula en exceso de agua. Con suficiente tiempo,*Este proceso atrapa gradualmente los solutos en la médula y multiplica el gradiente de concentración establecido por el bombeo activo de iones fuera del grueso bucle ascendente de Henle., finalmente elevando la osmolaridad del líquido intersticial a 1200 a 1400 mOsm / L, como se muestra en el paso 7.*

Por lo tanto, la reabsorción repetitiva de cloruro de sodio por el asa ascendente gruesa de Henle y el flujo continuo de cloruro de sodio nuevo desde el túbulo proximal al asa de Henle se llama la *multiplicador de contracorriente*. El cloruro de sodio reabsorbido del asa ascendente de Henle se sigue agregando al cloruro de sodio recién llegado, "multiplicando" así su concentración en el intersticio medular.

PAPEL DEL TÚBULO DISTAL Y DE LOS CONDUCTOS DE RECOGIDA EN LA ORINA EXCRETADA CONCENTRADA

Cuando el líquido tubular sale del asa de Henle y fluye hacia el túbulo contorneado distal en la corteza renal, el líquido se diluye, con una osmolaridad de sólo alrededor de 100 a

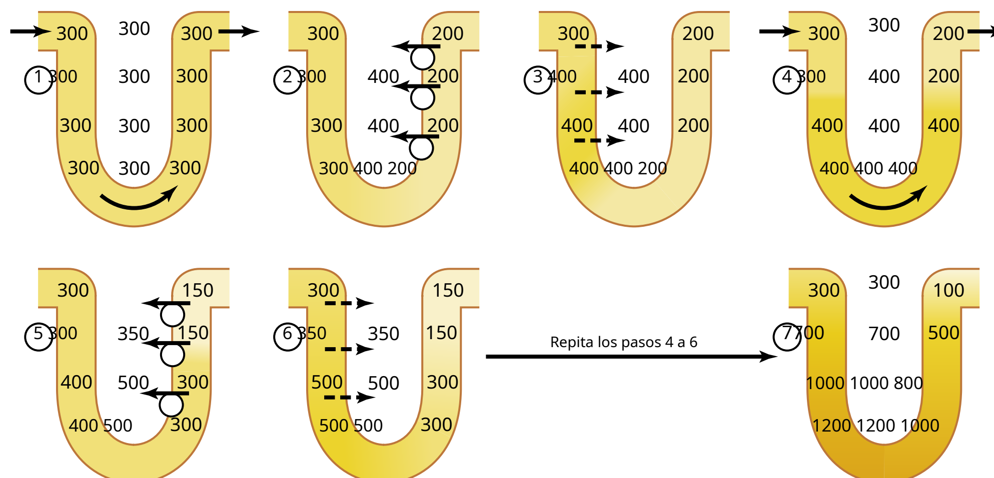


Figura 29-4. Sistema multiplicador en contracorriente en el asa de Henle para producir una médula renal hiperosmótica. (Los valores numéricos están en miliosmoles por litro).

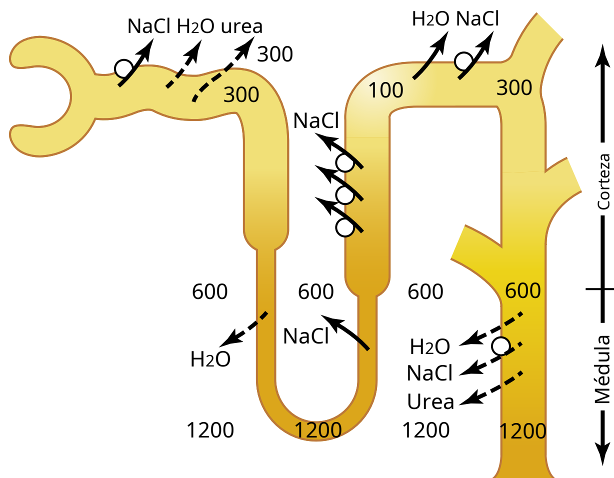


Figura 29-5. Formación de una orina concentrada cuando los niveles de hormona antidiurética (ADH) son altos. Tenga en cuenta que el líquido que sale del asa de Henle se diluye pero se concentra a medida que se absorbe agua de los túbulos distales y los túbulos colectores. Con niveles altos de ADH, la osmolaridad de la orina es aproximadamente la misma que la osmolaridad del líquido intersticial medular renal en la papila, que es de aproximadamente 1200 mOsm / L. (Los valores numéricos están en miliosmoles por litro).

140 mOsm / L (**Figura 29-5.**). El túbulo distal temprano diluye aún más el líquido tubular porque este segmento, como el asa ascendente de Henle, transporta activamente cloruro de sodio fuera del túbulo, pero es relativamente impermeable al agua.

A medida que el líquido fluye hacia el túbulo colector cortical, la cantidad de agua reabsorbida depende fundamentalmente de la concentración plasmática de ADH. En ausencia de ADH, este segmento es casi impermeable al agua y no reabsorbe agua, pero continúa reabsorbiendo solutos y diluye aún más la orina. Cuando hay una alta concentración de ADH, el túbulo colector cortical se vuelve muy permeable al agua, por lo que ahora se reabsorben grandes cantidades de agua del túbulo al intersticio de la corteza, donde es arrastrada por los capilares peritubulares que fluyen rápidamente.*Porque se reabsorben grandes cantidades de agua en la corteza*, *en lugar de en la médula renal*,

esto ayuda a preservar la alta osmolaridad del líquido intersticial medular.

A medida que el líquido tubular fluye a lo largo de los conductos colectores medulares, hay más reabsorción de agua del líquido tubular al intersticio, pero la cantidad total de agua es relativamente pequeña en comparación con la que se agrega al intersticio cortical. El agua reabsorbida es transportada por los vasos rectos a la sangre venosa. Cuando hay niveles altos de ADH, los conductos colectores se vuelven permeables al agua, por lo que el líquido al final de los conductos colectores tiene esencialmente la misma osmolaridad que el líquido intersticial de la médula renal, alrededor de 1200 mOsm / L (ver**Figura 29-4.**). Por lo tanto, al reabsorber tanta agua como sea posible, los riñones forman orina altamente concentrada, excretando cantidades normales de solutos en la orina mientras agregan agua al líquido extracelular y compensan los déficits de agua corporal.

LA UREA CONTRIBUYE AL INTERSTICIO RENAL MEDULAR HIPEROSMÓTICO Y A LA FORMACIÓN DE ORINA CONCENTRADA

La urea contribuye alrededor del 40% al 50% de la osmolaridad (500 a 600 mOsm / L) del intersticio medular renal cuando el riñón está formando una orina de máxima concentración. A diferencia del cloruro de sodio, la urea se reabsorbe pasivamente del túbulo. Cuando hay un déficit de agua y la concentración sanguínea de ADH es alta, grandes cantidades de urea se reabsorben pasivamente desde los conductos colectores medulares internos hacia el intersticio.

El mecanismo de reabsorción de urea en la médula renal es el siguiente. A medida que el agua fluye hacia arriba por el asa ascendente de Henle y hacia los túbulos colectores distal y cortical, se reabsorbe poca urea porque estos segmentos son impermeables a la urea (ver**Tabla 29-1**). En presencia de altas concentraciones de ADH, el agua se reabsorbe rápidamente desde el túbulo colector cortical y la concentración de urea aumenta rápidamente porque la urea no es muy permeable en esta parte del túbulo.

A medida que el líquido tubular fluye hacia los conductos colectores medulares internos, tiene lugar aún más reabsorción de agua, lo que resulta en una concentración aún mayor de urea en el líquido. Esta alta concentración de urea en el líquido tubular del conducto colector medular interno hace que la urea se difunda fuera del túbulo hacia el líquido intersticial renal. Esta difusión se ve facilitada en gran medida por*transportadores de urea, UT-A1* y *UT-A3*. Estos transportadores de urea son activados por ADH, lo que aumenta aún más el transporte de urea fuera del conducto colector medular interno cuando los niveles de ADH están elevados. El movimiento simultáneo de agua y urea fuera de los conductos colectores medulares internos mantiene una alta concentración de urea en el líquido tubular y, finalmente, en la orina, aunque la urea se reabsorbe.

El papel fundamental de la urea en la contribución a la capacidad de concentración de orina se evidencia por el hecho de que las personas que ingieren una dieta alta en proteínas, que produce grandes cantidades de urea como producto de desecho nitrogenado, pueden concentrar su orina mucho mejor que las personas cuya ingesta de proteínas y producción de urea estan bajos. La desnutrición se asocia con una concentración baja de urea en el intersticio medular y un deterioro considerable de la capacidad de concentración de orina.

La recirculación de urea del conducto colector al asa de Henle contribuye a la médula renal hiperosmótica.

Una persona sana generalmente excreta alrededor del 20% al 60% de la carga filtrada de urea, dependiendo del flujo de orina y el estado de hidratación. En general, la tasa de excreción de urea está determinada principalmente por lo siguiente: (1) concentración de urea en el plasma; (2) tasa de filtración glomerular (TFG); y (3) reabsorción de urea tubular renal. En pacientes con enfermedad renal que tienen grandes reducciones en la TFG, la concentración plasmática de urea aumenta notablemente, devolviendo la carga de urea filtrada y la tasa de excreción de urea al nivel normal (igual a la tasa de producción de urea), a pesar de la reducción de la TFG.

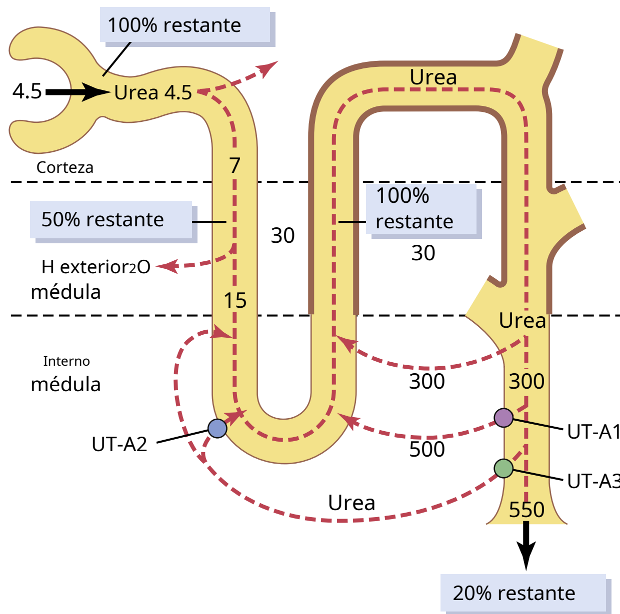


Figura 29-6. Recirculación de urea absorbida desde el conducto colector medular hacia el líquido intersticial. Esta urea se difunde en el asa delgada de Henle, luego pasa a través de los túbulos distales y finalmente regresa al conducto colector. La recirculación de urea ayuda a atrapar la urea en la médula renal y contribuye a la hiperosmolaridad de la médula renal. los *líneas gruesas,* desde el grueso asa ascendente de Henle hasta los conductos colectores medulares, indican que estos segmentos no son muy permeables a la urea. Los transportadores de urea UT-A1 y UT-A3 facilitan la difusión de urea fuera de los conductos colectores medulares, mientras que UT-A2 facilita la difusión de urea en el delgado asa descendente de Henle. (Los valores numéricos están en miliosmoles por litro de urea durante la antidiuresis, cuando están presentes grandes cantidades de hormona antidiurética. Los porcentajes de la carga filtrada de urea que permanece en los túbulos se indican en los recuadros).

En el túbulo proximal, se reabsorbe entre el 40 y el 50% de la urea filtrada pero, aun así, la concentración de urea en el líquido tubular aumenta porque la urea no es tan permeable como el agua. La concentración de urea continúa aumentando a medida que el líquido tubular fluye hacia los segmentos delgados del asa de Henle, en parte debido a la reabsorción de agua fuera del asa descendente de Henle, pero también debido a algunos*secreción* de urea en el asa delgada de Henle desde el intersticio medular (**Figura 29-6.**). La secreción pasiva de urea en las asas delgadas de Henle es facilitada por la*transportador de urea UT-A2*.

La rama gruesa del asa de Henle, el túbulo distal y el túbulo colector cortical son todos menos permeables a la urea y normalmente sólo se producen pequeñas cantidades de reabsorción de urea en estos segmentos tubulares. Cuando el riñón está formando orina concentrada y hay altos niveles de ADH, la reabsorción de agua del túbulo distal y del túbulo colector cortical aumenta aún más la concentración de urea en el líquido tubular. A medida que esta urea fluye hacia el conducto colector medular interno, la alta concentración de líquido tubular de urea y los transportadores de urea UT-A1 y UT-A3 hacen que la urea se difunda hacia el intersticio medular. Una porción moderada de la urea que se mueve hacia el intersticio medular finalmente se difunde en el asa delgada de Henle y luego pasa hacia arriba a través del asa ascendente de Henle, túbulo distal y túbulo colector cortical y de nuevo hacia el conducto colector medular. De esta manera, la urea puede recircular a través de estas partes terminales del sistema tubular varias veces antes de ser excretada. Cada vuelta al circuito contribuye a una mayor concentración de urea.

Esta recirculación de urea proporciona un mecanismo adicional para formar una médula renal hiperosmótica. Debido a que la urea es uno de los productos de desecho más abundantes que deben ser excretados por los riñones, este mecanismo para concentrar la urea antes de que se excrete es esencial para la economía de los fluidos corporales cuando hay escasez de agua.

Cuando hay un exceso de agua en el cuerpo, el flujo de orina aumenta y, por lo tanto, la concentración de urea en los conductos colectores medulares internos disminuye, lo que provoca una menor difusión de urea hacia el intersticio medular renal. Los niveles de ADH también se reducen cuando hay un exceso de agua corporal y esta reducción, a su vez, disminuye la permeabilidad de los conductos colectores medulares internos al agua y a la urea, y se excreta más urea en la orina.

INTERCAMBIO CONTRA CORRIENTE EN VASA RECTA PRESERVA LA HIPEROSMOLARIDAD DE LA MÉDULA RENAL

Debe proporcionarse flujo sanguíneo a la médula renal para suplir las necesidades metabólicas de las células en esta parte del riñón. Sin un sistema de flujo sanguíneo medular especial, los solutos bombeados a la médula renal por el sistema multiplicador de contracorriente se disiparían rápidamente.

Dos características especiales del flujo sanguíneo medular renal contribuyen a la preservación de las altas concentraciones de solutos:

1. El flujo sanguíneo medular es bajo y representa menos del 5% del flujo sanguíneo renal total. Este flujo sanguíneo lento es suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos, pero ayuda a minimizar la pérdida de solutos del intersticio medular.
2. Los vasa recta sirven como *intercambiadores de contracorriente*, minimizando el lavado de solutos del intersticio medular.

El mecanismo de intercambio a contracorriente funciona de la siguiente manera (**Figura 29-7.**). La sangre entra y sale de la médula a través de los vasos rectos en el límite de la corteza y la médula renal. Los vasa recta, al igual que otros capilares, son muy permeables a los solutos en la sangre, a excepción de las proteínas plasmáticas. A medida que la sangre desciende a la médula hacia las papilas, se vuelve progresivamente más concentrada, en parte por la entrada de solutos desde el intersticio y en parte por la pérdida de agua hacia el intersticio. Cuando la sangre alcanza las puntas de los vasos rectos, tiene una concentración de aproximadamente 1200 mOsm / L, la misma que la del intersticio medular. A medida que la sangre asciende hacia la corteza, se vuelve progresivamente menos concentrada a medida que los solutos se difunden hacia el intersticio medular y el agua se mueve hacia los vasos rectos.

Aunque se intercambian grandes cantidades de líquido y soluto a través de los vasos rectos, hay poca dilución neta de la concentración del líquido intersticial en cada nivel de la médula renal debido a la forma de U de los capilares de los vasos rectos, que actúan como intercambiadores en contracorriente. *Por lo tanto*,

los vasa recta no crean la hiperosmolaridad medular , pero evitan que se disipe.

La estructura en forma de U de los vasos minimiza la pérdida de soluto del intersticio pero no evita el flujo masivo de líquido y solutos hacia la sangre a través de las presiones coloides osmóticas e hidrostáticas habituales que favorecen la reabsorción en estos capilares. En condiciones de estado estacionario, los vasos rectos llevan solo la cantidad de soluto y agua que se absorbe de los túbulos medulares, y el

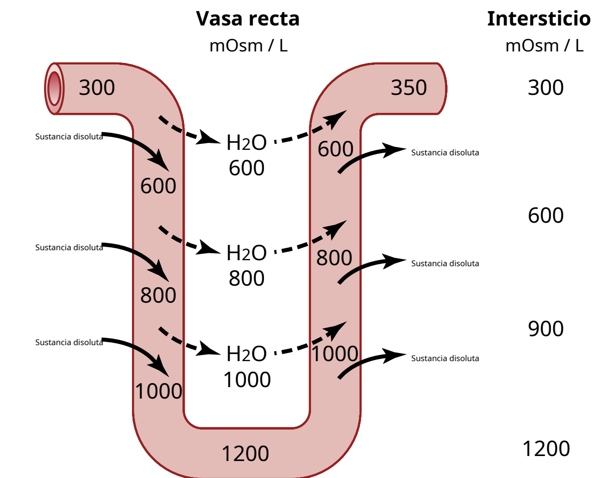


Figura 29-7. Intercambio a contracorriente en los vasos rectos. El plasma que fluye por la rama descendente de los vasos rectos se vuelve más hiperosmótico debido a la difusión de agua fuera de la sangre y la difusión de solutos del líquido intersticial renal a la sangre. En la rama ascendente de los vasos rectos, los solutos se difunden hacia el líquido intersticial y el agua se difunde de nuevo hacia los vasos rectos. Se perderían grandes cantidades de solutos de la médula renal sin la forma de U de los capilares vasa recta. (Los valores numéricos están en mil
liosmoles por litro.)

se conserva la alta concentración de solutos establecida por el mecanismo de contracorriente.

El aumento del flujo sanguíneo medular reduce la capacidad de concentración de orina. Ciertos vasodilatadores pueden aumentar notablemente el flujo sanguíneo de la médula renal, eliminando así algunos de los solutos de la médula renal y reduciendo la capacidad máxima de concentración de orina. Los grandes aumentos de la presión arterial también pueden aumentar el flujo sanguíneo de la médula renal en mayor medida que en otras regiones del riñón y tienden a lavar el intersticio hiperosmótico, reduciendo así la capacidad de concentración de orina. Como se discutió anteriormente, la capacidad máxima de concentración del riñón está determinada no solo por el nivel de ADH sino también por la osmolaridad del líquido intersticial de la médula renal. Incluso con niveles máximos de ADH, la capacidad de concentración de orina se reducirá si el flujo sanguíneo medular aumenta lo suficiente como para reducir la hiperosmolaridad en la médula renal.

RESUMEN DEL MECANISMO CONCENTRADOR DE ORINA Y CAMBIOS EN LA OSMOLARIDAD EN DIFERENTES SEGMENTOS TUBULARES

Los cambios en la osmolaridad y el volumen del líquido tubular a medida que atraviesa las diferentes partes de la nefrona se muestran en **Figura 29-8.**.

Túbulo proximal. Aproximadamente el 65% de la mayoría de los electrolitos filtrados se reabsorbe en el túbulo proximal. Sin embargo, las membranas tubulares proximales son muy permeables al agua, por lo que, cuando los solutos se reabsorben, el agua también se difunde a través de la membrana tubular por ósmosis. La difusión de agua a través del epitelio tubular proximal es ayudada por el canal de agua. *acuaporina 1* (AQP-1). Por lo tanto, la osmolaridad del fluido permanece aproximadamente igual que la glo-
filtrado merular: 300 mOsm / L.

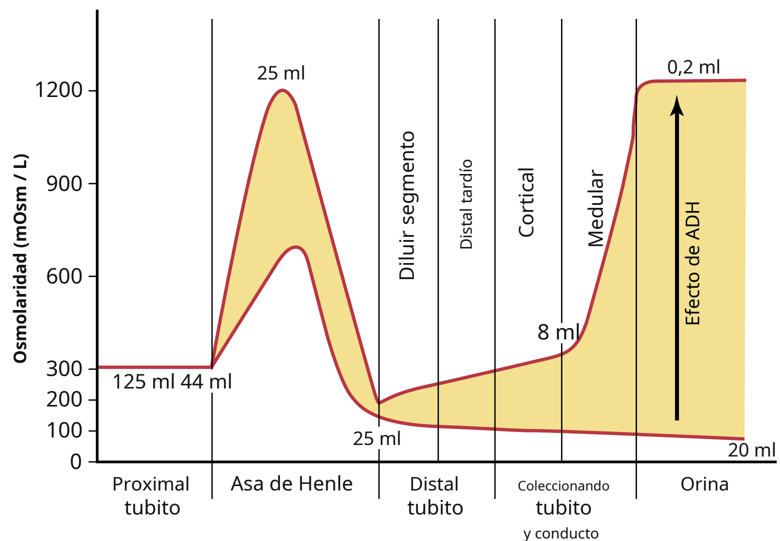


Figura 29-8. Cambios en la osmolaridad del líquido tubular a medida que atraviesa los diferentes segmentos tubulares en presencia de niveles elevados de hormona antidiurética (*ADH*) y ausencia de ADH. (Los valores numéricos indican los volúmenes aproximados en mililitros por minuto o en osmolaridades en miliosmoles por litro de líquido que fluye a lo largo de los diferentes segmentos tubulares).

Bucle descendente de Henle. A medida que el líquido fluye por el bucle descendente de Henle, el agua se absorbe en la médula. La rama descendente también contiene AQP-1 y es muy permeable al agua pero mucho menos permeable al cloruro de sodio y la urea. Por lo tanto, la osmolaridad del líquido que fluye a través del circuito descendente aumenta gradualmente hasta que es casi igual a la del líquido intersticial circundante, que es de aproximadamente 1200 mOsm / L cuando la concentración sanguínea de ADH es alta.

Cuando se forma orina diluida, como resultado de concentraciones bajas de ADH, la osmolaridad intersticial medular es menor de 1200 mOsm / L; en consecuencia, la osmolaridad del fluido tubular del asa descendente también se vuelve menos concentrada. Esta disminución en la concentración se debe en parte al hecho de que se absorbe menos urea en el intersticio medular desde los conductos colectores cuando los niveles de ADH son bajos y el riñón está formando un gran volumen de orina diluida.

Bucle ascendente delgado de Henle. La delgada rama ascendente es esencialmente impermeable al agua, pero reabsorbe algo de cloruro de sodio. Debido a la alta concentración de cloruro de sodio en el líquido tubular como resultado de la eliminación de agua del asa descendente de Henle, existe cierta difusión pasiva de cloruro de sodio desde la rama ascendente delgada hacia el intersticio medular. Por lo tanto, el líquido tubular se vuelve más diluido a medida que el cloruro de sodio se difunde fuera del túbulo y el agua permanece en el túbulo.

Parte de la urea absorbida en el intersticio medular desde los conductos colectores también se difunde hacia la rama ascendente, devolviendo así la urea al sistema tubular y ayudando a prevenir su eliminación de la médula renal. Esta*reciclaje de urea* es un mecanismo adicional que contribuye a la médula renal hiperosmótica.

Bucle ascendente grueso de Henle. La parte gruesa del asa ascendente de Henle también es prácticamente impermeable al agua, pero grandes cantidades de sodio, cloruro, potasio y otros iones se transportan activamente desde el túbulo al intersticio medular. Por lo tanto, el líquido en la rama ascendente gruesa del asa de Henle se vuelve muy diluido, cayendo a una concentración de aproximadamente 140 mOsm / L.

Túbulo distal temprano. El túbulo distal temprano tiene propiedades similares a las del asa ascendente gruesa de Henle, por lo que se produce una mayor dilución del líquido tubular hasta aproximadamente 100 mOsm / L a medida que los solutos se reabsorben mientras que el agua permanece en el túbulo.

Túbulo distal tardío y túbulos colectores corticales. En el túbulo distal tardío y los túbulos colectores corticales, la osmolaridad del líquido depende del nivel de ADH. Con niveles altos de ADH, estos túbulos son muy permeables al agua y se reabsorben cantidades significativas de agua. Sin embargo, la urea no es muy penetrante en esta parte de la nefrona, lo que aumenta la concentración de urea a medida que se reabsorbe el agua. Este proceso permite que la mayor parte de la urea llegue al túbulo distal y se acumule túbulo para pasar a los conductos colectores medulares internos, desde donde finalmente se reabsorbe o se excreta en la orina. En ausencia de ADH, se reabsorbe poca agua en el túbulo distal tardío y en el túbulo colector cortical; por lo tanto, la osmolaridad disminuye aún más debido a la reabsorción activa continua de iones de estos segmentos.

Conductos colectores medulares internos. La concentración de líquido en los conductos colectores medulares internos también depende de lo siguiente: (1) ADH; y (2) la osmolaridad del intersticio medular circundante establecida por el mecanismo de contracorriente. En presencia de grandes cantidades de ADH, estos conductos son muy permeables al agua, y el agua se difunde desde el túbulo hacia el líquido intersticial hasta que se alcanza el equilibrio osmótico, y el líquido tubular tiene aproximadamente la misma concentración que el intersticio medular renal (1200– 1400 mOsm / L). Por lo tanto, se produce un pequeño volumen de orina concentrada cuando los niveles de ADH son altos. Debido a que la reabsorción de agua aumenta la concentración de urea en el líquido tubular y a que los conductos colectores medulares internos tienen transportadores de urea específicos que facilitan enormemente la difusión, gran parte de la urea altamente concentrada en los conductos se difunde desde la luz tubular hacia el intersticio medular. Esta absorción de urea en la médula renal contribuye a la alta osmolaridad del intersticio medular y la alta capacidad de concentración del riñón.

Varios puntos importantes a considerar pueden no resultar obvios en esta discusión. Primero, aunque el cloruro de sodio es uno de los principales solutos que contribuyen a la hiperosmolaridad del intersticio medular,*el riñón puede*, *cuando sea necesario*, *excreta una orina muy concentrada que contiene poco cloruro de sodio.* La hiperosmolaridad de la orina en estas circunstancias se debe a las altas concentraciones de otros solutos, especialmente de productos de desecho como la urea. Una condición en la que esto ocurre es la deshidratación acompañada de una ingesta baja de sodio. Como se discutió enCapítulo 30, una ingesta baja de sodio estimula la formación de las hormonas angiotensina II y aldosterona, que juntas provocan una ávida reabsorción de sodio de los túbulos mientras dejan la urea y otros solutos para mantener la orina altamente concentrada.

Segundo, *Se pueden excretar grandes cantidades de orina diluida sin aumentar la excreción de sodio.*. Esta hazaña se logra al disminuir la secreción de ADH, que reduce la reabsorción de agua en los segmentos tubulares más distales sin alterar significativamente la reabsorción de sodio.

Finalmente, hay una *volumen de orina obligatorio* dictado por la capacidad máxima de concentración del riñón y la cantidad de soluto que debe excretarse. Por tanto, si se deben excretar grandes cantidades de soluto, deben ir acompañadas de la mínima cantidad de agua necesaria para excretarlas. Por ejemplo, si se deben excretar 600 milliosmoles de soluto cada día, esto requiere*por lo menos* 0,5 litros de orina si la capacidad máxima de concentración de orina es de 1200 mOsm / L.

Cuantificación de la concentración y dilución de la orina renal: agua libre y aclaraciones osmolares

El proceso de concentrar o diluir la orina requiere que los riñones excreten agua y solutos de forma algo independiente. Cuando la orina se diluye, el agua se excreta en exceso de solutos. Por el contrario, cuando la orina se concentra, los solutos se excretan en exceso de agua.

El aclaramiento total de solutos de la sangre puede presionado como el *aclaramiento osmolar* (C_{osm}). Este es el volumen de plasma eliminado de solutos cada minuto, de la misma manera que se calcula el aclaramiento de una sola sustancia:

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times \dot{V}}{PAG_{osm}}$$

donde tu_{osm} es la osmolaridad de la orina, V es la tasa de flujo de orina, y PAG_{osm} es la osmolaridad plasmática. Por ejemplo, si la osmolaridad plasmática es 300 mOsm / L, la osmolaridad urinaria es 600 mOsm / L y La tasa de flujo de orina es de 1 ml / min (0,001 L / min), la tasa de excreción osmolar es de 0,6 mOsm / min (600 mOsm / L × 0,001 L / min) y el aclaramiento osmolar es de 0,6 mOsm / min dividido por 300 mOsm / L, o 0,002 l / min (2,0 ml / min). Esto significa que cada minuto se eliminan 2 mililitros de plasma de soluto.

Eliminación de agua libre: tasas relativas a las que se excretan los solutos y el agua

Liquidación de agua libre (C_{H2O}) se calcula como la diferencia entre la excreción de agua (tasa de flujo de orina) y osmolar autorización:

$$C_{H2O} = V - C_{osm} = V - \frac{(U_{osm} \times V)}{PAG_{osm}}$$

Por tanto, la tasa de depuración de agua libre representa la tasa a la que los riñones excretan el agua libre de solutos. Cuando el aclaramiento de agua libre es positivo, los riñones excretan el exceso de agua; cuando el aclaramiento de agua libre es negativo, los riñones eliminan el exceso de solutos de la sangre y se conserva el agua.

Utilizando el ejemplo analizado anteriormente, si el flujo de orina es de 1 ml / min y el aclaramiento osmolar es de 2 ml / min, el aclaramiento de agua libre sería de -1 ml / min. Esto significa que en lugar de eliminar el agua de los riñones en exceso de solutos, los riñones en realidad devuelven agua a la circulación sistémica, como ocurre durante los déficits hídricos. *Por lo tanto, siempre que la osmolaridad urinaria sea mayor que la osmolaridad plasmática, el aclaramiento de agua libre es negativo, indicando la conservación del agua.*

Cuando los riñones forman una orina diluida (es decir, osmolaridad urinaria <osmolaridad plasmática), el aclaramiento de agua libre será un valor positivo, lo que indica que los riñones eliminan agua del plasma en exceso de solutos. Por tanto, el agua libre de solutos, denominada *agua gratis*, se pierde del cuerpo y el plasma se concentra cuando el aclaramiento de agua libre es positivo.

Trastornos de la capacidad de concentración urinaria

El deterioro de la capacidad de los riñones para concentrar o diluir la orina de manera adecuada puede ocurrir con una o más de las siguientes anomalías:

1. *Secreción inadecuada de ADH.* La secreción excesiva o insuficiente de ADH da como resultado una excreción anormal de agua por los riñones.
2. *Deterioro del mecanismo de contracorriente.* Se requiere un intersticio medular hiperosmótico para capacidad para concentrar la orina. Independientemente de la cantidad de ADH presente, la concentración máxima de orina está limitada por el grado de hiperosmolaridad del intersticio medular.
3. *Incapacidad de los túbulos distales, túbulos colectores, y conductos colectores para responder a la ADH.*

No producir ADH: diabetes insípida central.

La incapacidad para producir o liberar ADH de la hipófisis posterior puede deberse a lesiones o infecciones en la cabeza, o puede ser congénita. Debido a que los segmentos tubulares distales no pueden reabsorber agua en ausencia de ADH, esta condición, llamada *diabetes insípida central*, da lugar a la formación de un gran volumen de orina diluida, con volúmenes de orina que pueden superar los 15 L / día. Los mecanismos de la sed, que se analizan más adelante en este capítulo, se activan cuando el cuerpo pierde agua en exceso; por lo tanto, mientras la persona beba suficiente agua, no se producen grandes disminuciones en el agua de los fluidos corporales. La principal anomalía que se observa clínicamente en personas con esta afección es el gran volumen de orina diluida. Sin embargo, si se restringe la ingesta de agua, como puede ocurrir en un entorno hospitalario cuando se restringe la ingesta de líquidos o el paciente está inconsciente (p. Ej., Debido a una lesión en la cabeza), puede ocurrir rápidamente una deshidratación grave.

El tratamiento para la diabetes insípida central es la administración de un análogo sintético de ADH, *desmopresina*, que actúa selectivamente sobre V_2 receptores para aumentar la permeabilidad al agua en los túbulos colectores y distales tardíos. Desm-La opresina se puede administrar por inyección, en forma de aerosol nasal o por vía oral, y rápidamente restaura la producción de orina hacia la normalidad.

Incapacidad de los riñones para responder a la ADH: nefrogénica Diabetes insípida. En algunas circunstancias, hay niveles normales o elevados de ADH, pero los segmentos tubulares renales no pueden responder de manera adecuada. Esta condición se conoce como *diabetes insípida nefrogénica* porque la anomalía reside en los riñones. Esta anomalía puede deberse al fallo del mecanismo de contracorriente para formar un intersticio medular renal hiperosmótico o al fallo de los túbulos colectores y distales y de los conductos colectores para responder a la ADH. En cualquier caso, se forman grandes volúmenes de orina diluida, lo que causa deshidratación a menos que la ingesta de líquidos aumente en la misma cantidad que el volumen de orina.

Muchos tipos de enfermedades renales pueden alterar el mecanismo de concentración, especialmente aquellas que dañan la médula renal (ver Capítulo 32 para mayor discusión). Además, el deterioro de la función del asa de Henle, como ocurre con los diuréticos que inhiben la reabsorción de electrolitos por este segmento, como la furosemida, puede comprometer la capacidad de concentración de orina. Además, ciertos fármacos como el litio (utilizado para tratar trastornos maníaco-depresivos) y las tetraciclinas (utilizadas como antibióticos) pueden alterar la capacidad de los segmentos distales de la nefrona para responder a la ADH.

La diabetes insípida nefrogénica se puede distinguir de la diabetes insípida central mediante la administración de desmopresina, el análogo sintético de la ADH. La falta de una disminución rápida del volumen de orina y un aumento de la osmolaridad de la orina dentro de las 2 horas posteriores a la inyección de desmopresina es un fuerte indicio de diabetes insípida nefrogénica. El tratamiento adecuado para la diabetes insípida nefrogénica es corregir, si es posible, el trastorno renal subyacente. La hipernatremia también puede atenuarse con una dieta baja en sodio y la administración de un diurético que potencia la excreción renal de sodio, como un diurético tiazídico.

CONTROL DE LA OSMOLARIDAD DE LOS FLUIDOS EXTRACELULARES Y LA CONCENTRACIÓN DE SODIO

La regulación de la osmolaridad del líquido extracelular y la concentración de sodio están estrechamente relacionadas porque el sodio es el ion más abundante en el compartimento extracelular. La concentración de sodio en plasma normalmente se regula dentro de límites estrechos de 140 a 145 mEq / L, con una concentración promedio de aproximadamente 142 mEq / L. La osmolaridad promedia alrededor de 300 mOsm / L (≈282 mOsm / L cuando se corrige por atracción interiónica) y rara vez cambia más de ± 2% a 3%. Como se discutió enCapitulo 25, estas variables deben controlarse con precisión porque determinan la distribución de líquido entre los compartimentos intracelular y extracelular.

Estimación de la osmolaridad plasmática a partir de la concentración plasmática de sodio

En la mayoría de los laboratorios clínicos, la osmolaridad plasmática no se mide de forma rutinaria. Sin embargo, debido a que el sodio y sus aniones asociados representan aproximadamente el 94% del soluto en el compartimento extracelular, osmolaridad plasmática (P_{osm}) puede estimarse aproximadamente a partir del contenido de sodio plasmático centrado ($P_{N/A}$) como sigue:

$$PAG_{osm} = 2,1 \times PAG_{N/A} \text{ (mmol / L)}$$

Por ejemplo, con una concentración de sodio plasmático de 142 mEq / L, la osmolaridad plasmática se estimaría a partir de esta fórmula en aproximadamente 298 mOsm / L. Para ser más exactos, especialmente en condiciones asociadas a enfermedad renal, se suele incluir el aporte de las concentraciones plasmáticas (en unidades de mmol / L) de otros dos solutos, glucosa y urea:

$$PAG_{osm} = 2\times [PAG_{Na^+}, \text{ mmol / L}] + [P_{glucosa}, \text{ mmol / L}] + [P_{urea}, \text{ mmol / L}]$$

Tales estimaciones de la osmolaridad plasmática suelen ser precisas dentro de unos pocos puntos porcentuales de las medidas directamente.

Normalmente, los iones de sodio y los aniones asociados (principalmente bicarbonato y cloruro) representan alrededor del 94% de los osmoles extracelulares, y la glucosa y la urea contribuyen alrededor del 3% al 5% de los osmoles totales. Sin embargo, debido a que la urea penetra fácilmente en la mayoría de las membranas celulares, ejerce poco *eficaz* presión osmótica en condiciones de estado estacionario. Por lo tanto, los iones de sodio en el líquido extracelular y los aniones asociados son los principales determinantes del movimiento del líquido a través de la membrana celular. En consecuencia, podemos discutir el control de la osmolaridad y el control de la concentración de iones sodio al mismo tiempo.

Aunque mltiples mecanismos controlan la *Monto* de la excreción de sodio y agua por los riñones, dos sistemas primarios están especialmente involucrados en la regulación de la *concentración* de sodio y osmolaridad del líquido extracelular: (1) el sistema osmorreceptor-ADH; y (2) el mecanismo de la sed.

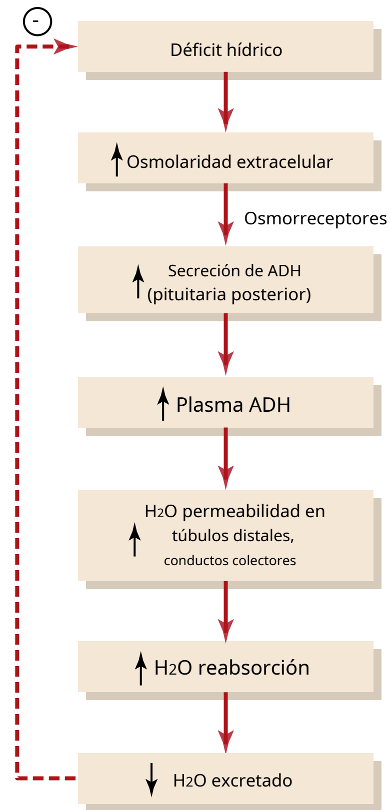


Figura 29-9. Hormona osmorreceptora-antidiurética (*ADH*) realimentación mecanismo para regular la osmolaridad del líquido extracelular en respuesta a un déficit de agua.

SISTEMA DE RETROALIMENTACIÓN OSMORECEPTOR-ADH

Figura 29-9. muestra los componentes básicos del sistema de retroalimentación osmorreceptor-ADH para el control de la concentración de sodio en el líquido extracelular y la osmolaridad. Cuando la osmolaridad aumenta por encima de lo normal debido al déficit de agua, por ejemplo, este sistema de retroalimentación funciona de la siguiente manera:

1. Un aumento en la osmolaridad del líquido extracelular (que en términos prácticos significa un aumento en la concentración de sodio plasmático) causa las células nerviosas especiales llamadas *células osmorreceptoras*, ubicado en el *hipotálamo anterior* cerca de los núcleos supraópticos, para encoger.
2. La contracción de las células osmorreceptoras hace que se activen, enviando señales nerviosas a células nerviosas adicionales en los núcleos supraópticos, que luego transmiten estas señales por el tallo de la glándula pituitaria a la pituitaria posterior.
3. Estos potenciales de acción conducidos a la hipófisis posterior estimulan la liberación de ADH, que se almacena en gránulos secretores (o vesículas) en las terminaciones nerviosas.
4. La ADH ingresa al torrente sanguíneo y se transporta a los riñones, donde aumenta la permeabilidad al agua de los túbulos distales tardíos, los túbulos colectores corticales y los conductos colectores medulares.

5. El aumento de la permeabilidad al agua en los segmentos distales de la nefrona provoca un aumento de la reabsorción de agua y la excreción de un pequeño volumen de orina concentrada.

Por lo tanto, el agua se conserva mientras que el sodio y otros solutos continúan excretándose en la orina. Esto provoca la dilución de los solutos en el líquido extracelular, corrigiendo así el líquido extracelular inicial excesivamente concentrado.

La secuencia opuesta de eventos ocurre cuando el líquido extracelular se vuelve demasiado diluido (hipoosmótico). Por ejemplo, con una ingestión excesiva de agua y una disminución de la osmolaridad del líquido extracelular, se forma menos ADH, los túbulos renales disminuyen su permeabilidad al agua, se reabsorbe menos agua y se forma un gran volumen de orina diluida. Esto, a su vez, concentra los fluidos corporales y devuelve la osmolaridad plasmática hacia la normalidad.

SÍNTESIS DE ADH EN NÚCLEOS SUPRAÓPTICOS Y PARAVENTRICULARES DE HIPOTÁLAMO Y LIBERACIÓN DE ADH DE PITUITARIO POSTERIOR

Figura 29-10. muestra la neuroanatomía del hipotálamo y la glándula pituitaria, donde se sintetiza y libera ADH. El hipotálamo contiene dos tipos de *magnocelular* (grande) *neuronas que sintetizan ADH en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo*, aproximadamente cinco sextos en los núcleos supraópticos y aproximadamente un sexto en los núcleos paraventriculares. Ambos núcleos tienen extensiones axonales a la hipófisis posterior. Una vez que se sintetiza la ADH, se transporta por los axones de las neuronas hasta sus puntas, terminando en la glándula pituitaria posterior. Cuando los núcleos supraóptico y paraventricular son estimulados por una osmolaridad aumentada u otros factores, los impulsos nerviosos pasan por estas terminaciones nerviosas, cambiando la permeabilidad de su membrana y aumentando la entrada de calcio. ADH almacenada en los gránulos secretores (también llamados *vesículas*) de las terminaciones nerviosas se libera en respuesta al aumento de la entrada de calcio. La ADH liberada se lleva a la sangre capilar de la hipófisis posterior a la circulación sistémica. La secreción de ADH en respuesta a un estímulo osmótico es rápida, por lo que los niveles plasmáticos de ADH pueden aumentar varias veces en minutos, proporcionando así un medio rápido para alterar la excreción renal de agua.

Una segunda área neuronal importante para controlar la osmolaridad y la secreción de ADH se encuentra a lo largo del *región anteroventral del tercer ventrículo,* llamó al *Región AV3V.* En la parte superior de esta región hay una estructura llamada *órgano subfornical* y, en la parte inferior, hay otra estructura llamada el *organum vasculosum* de El *lámina terminalis.* Entre estos dos órganos está el *núcleo preóptico mediano*, que tiene múltiples conexiones nerviosas con los dos órganos, así como con los núcleos supraópticos y los centros de control de la presión arterial en la médula del cerebro. Lesiones del AV3V

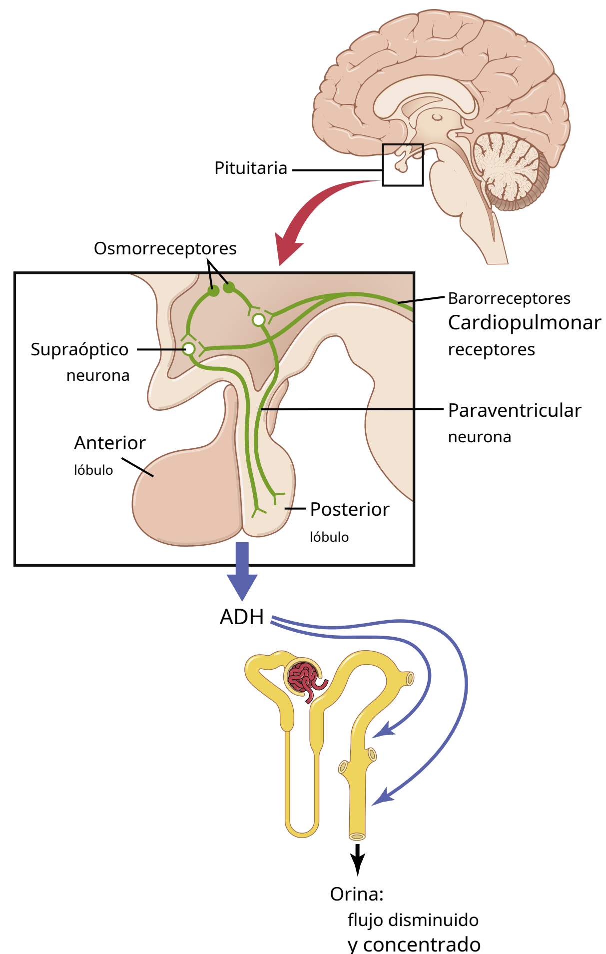


Figura 29-10. Neuroanatomía del hipotálamo, donde la hormona antidiurética (*ADH*) se sintetiza, y la glándula pituitaria posterior, donde se libera ADH.

La región causa múltiples déficits en el control de la secreción de ADH, sed, apetito de sodio y presión arterial. La estimulación eléctrica de esta región o la estimulación por angiotensina II pueden aumentar la secreción de ADH, la sed y el apetito por sodio.

En las proximidades de la región AV3V y los núcleos supraópticos hay células neuronales que se excitan por pequeños aumentos en la osmolaridad del líquido extracelular; de ahí el término *osmorreceptores* se ha utilizado para describir estas neuronas. Estas células envían señales nerviosas a los núcleos supraópticos para controlar su activación y secreción de ADH. También es probable que induzcan sed en respuesta al aumento de la osmolaridad del líquido extracelular.

Tanto el órgano subfornical como el organum vasculosum de la lámina terminal tienen suministros vasculares que carecen de la barrera hematoencefálica típica que impide la difusión de la mayoría de los iones de la sangre al tejido cerebral. Esta característica hace posible que los iones y otros solutos se crucen entre la sangre y el líquido intersticial local en esta región. Como resultado, los osmorreceptores responden rápidamente a los cambios en la osmolaridad del líquido extracelular, ejerciendo un control poderoso sobre la secreción de ADH y sobre la sed, como se comenta más adelante.

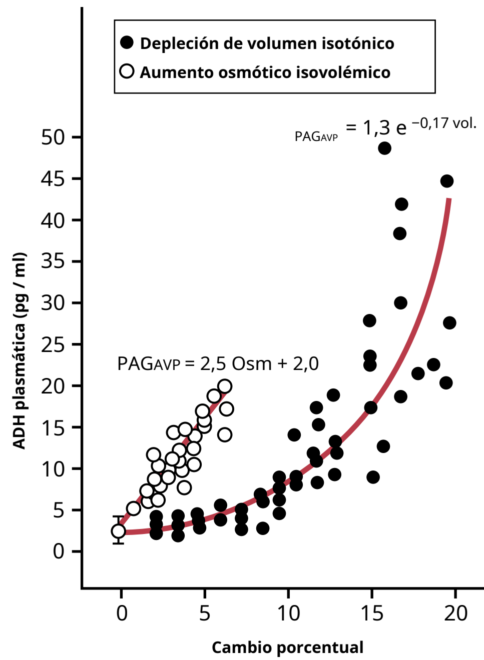


Figura 29-11. Efecto del aumento de la osmolaridad plasmática o la disminución del volumen sanguíneo sobre el nivel de plasma (*PAG*) hormona antidiurética (*ADH*), también llamado *vasopresina arginina* (*AVP*). *(Modificado de Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, et al: El papel de la osmolalidad sanguínea y el volumen en la regulación de la secreción de vasopresina en la rata. J Clin Invest 52 [12]: 3212, 1973.)*

ESTIMULACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE ADH POR DISMINUCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y / O DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN DE SANGRE

La liberación de ADH también está controlada por reflejos cardiovasculares que responden a disminuciones en la presión arterial y / o volumen sanguíneo, incluidos los siguientes: (1) el *reflejos barorreceptores arteriales*; y 2)*los reflejos cardiopulmonares*, ambos de los cuales se discuten en Capítulo 18 . Estas vías reflejas se originan en regiones de alta presión de la circulación, como el arco aórtico y el seno carotídeo, y en regiones de baja presión, especialmente en las aurículas cardíacas. Los estímulos aferentes son transportados por los nervios vago y glosofaríngeo, con sinapsis en los núcleos del tractus solitario. Las proyecciones de estos núcleos transmiten señales a los núcleos hipotalámicos que controlan la síntesis y secreción de ADH.

Por tanto, además del aumento de la osmolaridad, otros dos estímulos aumentan la secreción de ADH: (1) disminución de la presión arterial; y (2) disminución del volumen sanguíneo. Siempre que la presión arterial y el volumen sanguíneo se reducen, como durante una hemorragia, el aumento de la secreción de ADH provoca un aumento de la reabsorción de líquido por los riñones, lo que ayuda a restaurar la presión arterial y el volumen sanguíneo hacia la normalidad.

Importancia cuantitativa de la osmolaridad y los reflejos cardiovasculares en Estimular la secreción de ADH

Como se muestra en **Figura 29-11.**, una disminución en el volumen sanguíneo efectivo o un aumento en la osmolaridad del líquido extracelular estimula la secreción de ADH. Sin embargo, la ADH es considerablemente más sensible a pequeños cambios en la osmolaridad que a cambios porcentuales similares en el volumen sanguíneo. Por ejemplo, un cambio en la osmolaridad plasmática de sólo el 1% es suficiente para aumentar los niveles de ADH. Por el contrario, después de la pérdida de sangre, los niveles plasmáticos de ADH no cambian apreciablemente hasta que el volumen de sangre se reduce en aproximadamente un 10%. Con nuevas disminuciones en el volumen sanguíneo, los niveles de ADH aumentan rápidamente. Por lo tanto, con disminuciones severas del volumen sanguíneo, los reflejos cardiovasculares juegan un papel importante en la estimulación de la secreción de ADH. La regulación diaria habitual de la secreción de ADH durante la deshidratación simple se efectúa principalmente por cambios en la osmolaridad plasmática. Sin embargo, las disminuciones en el volumen sanguíneo y la presión arterial aumentan en gran medida la respuesta de ADH al aumento de la osmolaridad.

Cuadro 29-2 Control de la secreción de hormonas antidiuréticas

Incrementar la ADH	Disminuir ADH
↑ Osmolaridad plasmática	↓ Osmolaridad plasmática
↓ Volumen de sangre	↑ Volumen de sangre
↓ Presión arterial	↑ Presión arterial
Náusea	
Hipoxia	
Drogas	Drogas
Morfina	Alcohol
Nicotina	Clonidina (antihipertensivo)
Ciclofosfamida	Haloperidol (bloqueador de dopamina)

OTROS ESTÍMULOS PARA LA SECRECIÓN DE ADH

La secreción de ADH también puede aumentar o disminuir por otros estímulos al sistema nervioso central, así como por diversos fármacos y hormonas, como se muestra en **Cuadro 29-2**. Por ejemplo,*náusea* es un potente estímulo para la liberación de ADH, que puede aumentar hasta 100 veces lo normal después de vomitar. Además, drogas como *nicotina* y*morfina* estimulan la liberación de ADH, mientras que algunos medicamentos, como *alcohol*, inhiben la liberación de ADH. La marcada diuresis que se produce después de la ingestión de alcohol se debe en parte a la inhibición de la liberación de ADH.

IMPORTANCIA DE LA SED EN EL CONTROL DE LA OSMOLARIDAD DE LOS FLUIDOS EXTRACELULARES Y LA CONCENTRACIÓN DE SODIO

Los riñones minimizan la pérdida de líquidos durante los déficits hídricos a través del sistema de retroalimentación osmorreceptor-ADH. Sin embargo, es necesaria una ingesta adecuada de líquidos para contrarrestar cualquier pérdida de líquido que se produzca a través de la sudoración y la respiración y a través del tracto gastrointestinal. La ingesta de líquidos está regulada por el mecanismo de la sed, que, junto con el mecanismo osmorreceptor-ADH, mantiene un control preciso de la osmolaridad del líquido extracelular y la concentración de sodio.

Cuadro 29-3 Control de la sed

Aumentar la sed	Disminuir la sed
↑ Osmolaridad plasmática	↓ Osmolaridad plasmática
↓ Volumen de sangre	↑ Volumen de sangre
↓ Presión arterial	↑ Presión arterial
↑ Angiotensina II	↓ Angiotensina II
Boca seca	Distensión gástrica

Muchos de los mismos factores que estimulan la secreción de ADH también aumentan la sed, que se define como el deseo consciente de agua.

CENTROS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL PARA LA SED

Refiriéndose de nuevo a **Figura 29-10.**, la misma área a lo largo de la pared anteroventral del tercer ventrículo que promueve la liberación de ADH también estimula la sed. Situada anterolateralmente en el núcleo preóptico hay otra pequeña área que cuando se estimula eléctricamente, provoca un consumo inmediato que continúa mientras dura la estimulación. Todas estas áreas juntas se llaman*centro de sed*.

Las neuronas del centro de la sed responden a las inyecciones de soluciones salinas hipertónicas estimulando la conducta de beber. Es casi seguro que estas células funcionan como osmorreceptores para activar el mecanismo de la sed de la misma manera que los osmorreceptores estimulan la liberación de ADH.

El aumento de la osmolaridad del líquido cefalorraquídeo en el tercer ventrículo tiene esencialmente el mismo efecto para promover la bebida. Es probable que el*organum vasculosum de la lámina terminalis*, que se encuentra inmediatamente debajo de la superficie ventricular en el extremo inferior de la región AV3V, está íntimamente involucrado en mediar esta respuesta.

ESTIMULOS PARA LA SED

Cuadro 29-3 resume algunos de los estímulos conocidos para la sed.

1. *Uno de los más importantes es el aumento de la osmolaridad del líquido extracelular, que provoca deshidratación intracelular en los centros de sed.* estimulando así la sensación de sed.

El valor de esta respuesta es obvio: ayuda a diluir los líquidos extracelulares y devuelve la osmolaridad a la normalidad.

2. *La disminución del volumen de líquido extracelular y la presión arterial también estimulan la sed.* por una vía que es independiente de la estimulada por el aumento de la osmolaridad plasmática.

Por tanto, la pérdida de volumen sanguíneo por hemorragia estimula la sed, aunque puede que no haya cambios en la osmolaridad plasmática. Esta estimulación probablemente se debe a la información neuronal de los barorreceptores arteriales cardiopulmonares y sistémicos en la circulación.

3. *Un tercer estímulo importante para la sed es la angiotensina II.*

Los estudios en animales han demostrado que la angiotensina II actúa sobre el órgano subfornical y sobre el organum vasculosum de la lámina terminalis. Estas regiones están fuera de la barrera hematoencefálica y péptidos como la angiotensina II se difunden a los tejidos. Debido a que la angiotensina II también es estimulada por factores asociados con la hipovolemia y la presión arterial baja, su efecto sobre la sed ayuda a restablecer el volumen sanguíneo y la presión arterial hacia la normalidad junto con las otras acciones de la angiotensina II en los riñones para disminuir la excreción de líquidos.

4. *La sequedad de la boca y las membranas mucosas del esófago pueden provocar la sensación de sed.*

Como resultado, una persona sedienta puede recibir alivio de la sed casi inmediatamente después de beber agua, aunque el agua no se haya absorbido del tracto gastrointestinal y aún no haya tenido un efecto sobre la osmolaridad del líquido extracelular.

5. *Los estímulos gastrointestinales y faríngeos influyen en la sed.*

En los animales que tienen una abertura esofágica hacia el exterior para que el agua nunca se absorba en la sangre, se produce un alivio parcial de la sed después de beber, aunque el alivio es solo temporal. Además, la distensión gastrointestinal puede aliviar parcialmente la sed; Por ejemplo, el simple inflado de un globo en el estómago puede aliviar la sed. Sin embargo, el alivio de la sensación de sed a través de mecanismos gastrointestinales o faríngeos es de corta duración; el deseo de beber se satisface completamente solo cuando la osmolaridad plasmática y / o el volumen sanguíneo vuelven a la normalidad.

La capacidad de los animales y los seres humanos para "medir" la ingesta de líquidos es importante porque previene la sobrehidratación. Después de que una persona bebe agua, es posible que se requieran de 30 a 60 minutos para que el agua se reabsorba y se distribuya por todo el cuerpo. Si la sensación de sed no se aliviara temporalmente después de beber agua, la persona seguiría bebiendo más y más, lo que eventualmente provocaría una sobrehidratación y una dilución excesiva de los fluidos corporales. Los estudios experimentales han demostrado repetidamente que los animales beben casi exactamente la cantidad necesaria para devolver la osmolaridad plasmática y el volumen a la normalidad.

UMBRAL DEL ESTÍMULO OSMOLAR DE LA BEBIDA

Los riñones deben excretar continuamente una cantidad obligatoria de agua, incluso en una persona deshidratada, para eliminar el exceso de solutos que ingiere o produce el metabolismo. El agua también se pierde por evaporación de los pulmones y el tracto gastrointestinal y por evaporación y sudoración de la piel. Por lo tanto, siempre existe una tendencia a la deshidratación, con el consiguiente aumento de la concentración de sodio en el líquido extracelular y de la osmolaridad.

Cuando la concentración de sodio aumenta solo alrededor de 2 mEq / L por encima de lo normal, se activa el mecanismo de la sed, lo que provoca el deseo de beber agua. Esto se llama*umbral para beber*. Por lo tanto, incluso pequeños aumentos en la osmolaridad plasmática son seguidos normalmente por la ingesta de agua, que restaura la osmolaridad del líquido extracelular y el volumen hacia

normal. De esta manera, la osmolaridad del líquido extracelular y la concentración de sodio se controlan con precisión.

Trastornos de la sed y la ingesta de agua. Como se discutió antes Evidentemente, el aumento de la sed se produce en diversos trastornos médicos asociados con un aumento del volumen de orina y reducciones del volumen de líquido extracelular, como la diabetes mellitus mal controlada o la diabetes insípida. En estos casos, el aumento de la ingesta de agua sirve como una respuesta compensatoria para el aumento de la osmolaridad plasmática y / o la disminución del volumen de líquido extracelular. *Polidipsia*, o sed excesiva, ocasionalmente ocurre en ausencia de estímulos fisiológicos conocidos para la sed. *Polidipsia psicógena*, por ejemplo, puede ser causado por enfermedades mentales como la esquizofrenia o los trastornos obsesivo-compulsivos y puede conducir a importantes *hiponatremia*. A diferencia de,*adipsia*, la ausencia de sed, incluso en presencia de hipernatremia o depleción de volumen, es rara, pero generalmente se debe a lesiones en los centros hipotalámicos de sed causadas por traumatismo, infección o cirugía. Deficiencia parcial del mecanismo de la sed, lo que provoca una ingesta inadecuada de agua (*hipodipsia*), o puede ocurrir una incapacidad para acceder a los líquidos en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular, en pacientes mayores con demencia o en pacientes críticamente enfermos. En ausencia de una ingesta adecuada de agua, se produce deshidratación e hipernatremia, a pesar de los grandes aumentos en los niveles de ADH.

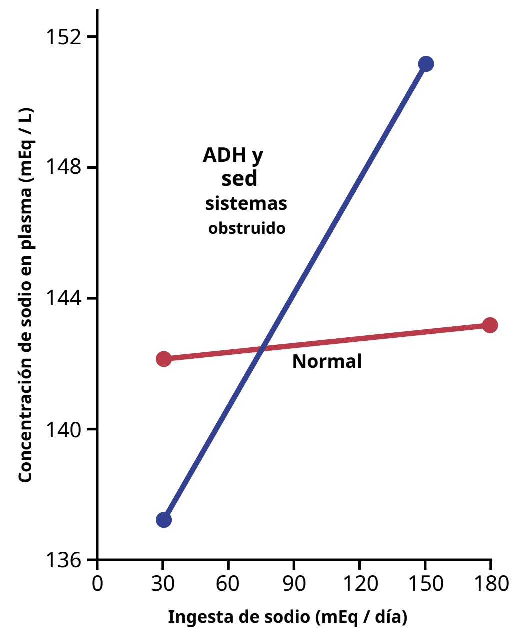


Figura 29-12. Efecto de grandes cambios en la ingesta de sodio sobre la concentración de sodio en el líquido extracelular en perros en condiciones normales (*línea roja*) y después de la hormona antidiurética (*ADH*) y se bloquearon los sistemas de retroalimentación de la sed (*línea azul*). Tenga en cuenta que el control de la concentración de sodio en el líquido extracelular fue deficiente en ausencia de estos sistemas de retroalimentación.*(Cortesía del Dr. David B. Young.)*

RESPUESTAS INTEGRADAS DE LOS MECANISMOS OSMORECEPTOR-ADH Y SED

En una persona sana, el osmorreceptor-ADH y los mecanismos de la sed funcionan en paralelo para regular la osmolaridad del líquido extracelular y la concentración de sodio con precisión, a pesar de los constantes desafíos de la deshidratación. Incluso con desafíos adicionales, como una alta ingesta de sal, estos sistemas de retroalimentación generalmente pueden mantener la osmolaridad plasmática razonablemente constante.**Figura 29-12.** muestra que un aumento en la ingesta de sodio hasta seis veces lo normal tiene solo un pequeño efecto sobre la concentración plasmática de sodio siempre que los mecanismos de la ADH y la sed funcionen normalmente.

Cuando falla el mecanismo de la ADH o de la sed, normalmente el otro todavía puede controlar la osmolaridad extracelular y la concentración de sodio con una efectividad razonable siempre que haya suficiente ingesta de líquidos para equilibrar el volumen diario de orina obligatorio y las pérdidas de agua causadas por la respiración, la sudoración o las pérdidas gastrointestinales. Sin embargo, si los mecanismos de la ADH y la sed fallan simultáneamente, la concentración de sodio plasmático y la osmolaridad están mal controladas. Por tanto, cuando aumenta la ingesta de sodio después de bloquear el sistema total de ADH-sed, se producen cambios relativamente grandes en la concentración plasmática de sodio. En ausencia de los mecanismos de sed de ADH, ningún otro mecanismo de retroalimentación es capaz de regular adecuadamente la concentración plasmática de sodio y la osmolaridad.

Papel de la angiotensina II y la aldosterona en el control de la osmolaridad del líquido extracelular y la concentración de sodio

Como se discutió en Capitulo 28, tanto la angiotensina II como la aldosterona juegan un papel importante en la regulación de la reabsorción de sodio sorción por los túbulos renales. Cuando la ingesta de sodio es baja, los niveles elevados de estas hormonas estimulan la reabsorción de sodio por los riñones y previenen grandes pérdidas de sodio, aunque la ingesta de sodio puede reducirse hasta un 10% de lo normal. Por el contrario, con una alta ingesta de sodio, la disminución de la formación de estas hormonas permite que los riñones excreten grandes cantidades de sodio.

Debido a la importancia de la angiotensina II y la aldosterona en la regulación de la excreción de sodio por los riñones, se podría inferir erróneamente que también desempeñan un papel importante en la regulación de la concentración de sodio en el líquido extracelular. Aunque estas hormonas aumentan la*Monto* de sodio en el líquido extracelular, también aumentan el volumen de líquido extracelular aumentando la reabsorción de agua junto con el sodio. Por lo tanto,*la angiotensina II y la aldosterona tienen poco efecto sobre la concentración de sodio, excepto en condiciones extremas.*

Esta relativa poca importancia de la aldosterona en la regulación de la concentración de sodio en el líquido extracelular se muestra en el experimento representado en **Figura 29-13.**. Esta figura muestra el efecto sobre la concentración plasmática de sodio de cambiar la ingesta de sodio más de seis veces en dos condiciones: (1) en condiciones normales; y (2) después de que se bloqueara el sistema de retroalimentación de aldosterona mediante la eliminación de las glándulas suprarrenales y la infusión de aldosterona a los animales a una velocidad constante para que los niveles plasmáticos no pudieran aumentar ni disminuir. Tenga en cuenta que cuando la ingesta de sodio se multiplicó por seis, la concentración plasmática cambió solo entre un 1% y un 2% en ambos casos. Este hallazgo indica que incluso sin un sistema de retroalimentación de aldosterona funcional, la concentración de sodio plasmático puede regularse bien. Se ha realizado el mismo tipo de experimento después de bloquear la formación de angiotensina II, con el mismo resultado.

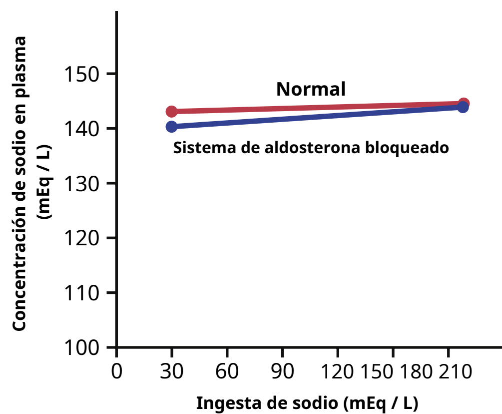


Figura 29-13. Efecto de grandes cambios en la ingesta de sodio sobre la concentración de sodio en el líquido extracelular en perros en condiciones normales (*línea roja*) y después de que se bloqueara el sistema de retroalimentación de aldosterona (*línea azul*). Tenga en cuenta que la concentración de sodio se mantuvo relativamente constante en esta amplia gama de ingestas de sodio, con o sin control de retroalimentación de aldosterona.*(Cortesía del Dr. David B. Young.)*

Hay dos razones principales por las que los cambios en la angiotensina II y la aldosterona no tienen un efecto importante sobre la concentración plasmática de sodio. Primero, como se discutió anteriormente, la angiotensina II y la aldosterona aumentan la reabsorción de sodio y agua por los túbulos renales, lo que lleva a aumentos en el volumen de líquido extracelular y el sodio.*cantidad* pero poco cambio de sodio *concentración*. En segundo lugar, mientras el mecanismo de sed de ADH sea funcional, cualquier tendencia hacia un aumento de la concentración de sodio plasmático se compensa con un aumento de la ingesta de agua o una mayor secreción de ADH en plasma, que tiende a diluir el líquido extracelular hacia la normalidad. El sistema ADH-sed eclipsa con creces los sistemas de angiotensina II y aldosterona para regular la concentración de sodio en condiciones normales. Incluso en pacientes con*aldosteronismo primario*, que tienen niveles extremadamente altos de aldosterona, la concentración de sodio plasmático generalmente aumenta solo alrededor de 3 a 5 mEq / L por encima de lo normal.

En condiciones extremas causadas por la pérdida completa de la secreción de aldosterona como resultado de una adrenalectomía o en pacientes con enfermedad de Addison (secreción gravemente alterada o falta total de aldosterona), hay una enorme pérdida de sodio por los riñones, lo que puede conducir a una marcada reducción en concentración plasmática de sodio. Una razón de esto es que las grandes pérdidas de sodio eventualmente causan una severa depleción de volumen y una disminución de la presión arterial, lo que puede activar el mecanismo de la sed a través de los reflejos cardiovasculares. Esta activación conduce a una mayor dilución de la concentración plasmática de sodio, aunque el aumento de la ingesta de agua ayuda a minimizar la disminución de los volúmenes de fluidos corporales en estas condiciones.

Por tanto, existen situaciones extremas en las que la concentración plasmática de sodio puede cambiar significativamente, incluso con un mecanismo funcional de sed de ADH. Aun así, el mecanismo ADHthirst es el sistema de retroalimentación más poderoso del cuerpo para controlar la osmolaridad del líquido extracelular y la concentración de sodio.

Mecanismo de apetito de sal para controlar la concentración y el volumen de sodio en el líquido extracelular

El mantenimiento de un volumen de líquido extracelular y una concentración de sodio normales requiere un equilibrio entre la excreción y la ingesta de sodio. Actualmente, la ingesta de sodio es casi siempre mayor de lo necesario para la homeostasis. De hecho, la ingesta media de sodio para las personas de culturas industrializadas que consumen alimentos procesados suele oscilar entre 100 y 200 mEq / día, aunque los seres humanos pueden sobrevivir y funcionar normalmente ingiriendo sólo de 10 a 20 mEq / día. Por lo tanto, la mayoría de las personas ingieren mucho más sodio del necesario para la homeostasis y la evidencia indica que nuestra alta ingesta habitual de sodio puede contribuir a trastornos cardiovasculares como la hipertensión.

El apetito por la sal se debe en parte al hecho de que a los animales y a los humanos les gusta la sal y la comen, independientemente de si tienen deficiencia de sal. El apetito por la sal también tiene un componente regulador en el que existe un impulso conductual para obtener sal cuando existe una deficiencia de sodio en el cuerpo. Este impulso conductual es particularmente importante en los herbívoros, que naturalmente comen una dieta baja en sodio, pero el ansia de sal también puede ser importante en los humanos, especialmente en aquellos que tienen una deficiencia extrema de sodio, como ocurre en la enfermedad de Addison. En este caso, hay una deficiencia de secreción de aldosterona, lo que provoca una pérdida excesiva de sodio en la orina y conduce a una disminución del volumen de líquido extracelular y una disminución de la concentración de sodio; Ambos cambios provocan el deseo de sal.

En general, los estímulos primarios que aumentan el apetito por la sal son los asociados con los déficits de sodio y la disminución del volumen sanguíneo o la disminución de la presión arterial asociados con la insuficiencia circulatoria.

El mecanismo neuronal del apetito por la sal es análogo al mecanismo de la sed. Algunos de los mismos centros neuronales en la región AV3V del cerebro parecen estar involucrados porque las lesiones en esta región afectan con frecuencia tanto la sed como el apetito por la sal simultáneamente en los animales. Además, los reflejos circulatorios provocados por la presión arterial baja o la disminución del volumen sanguíneo afectan tanto la sed como el apetito por la sal al mismo tiempo.

Bibliografía

Agre P: Los canales de agua de acuaporina. Proc Am Thorac Soc 3: 5, 2006.

Begg DP: Alteraciones de la sed y el equilibrio de líquidos asociados con el envejecimiento. Physiol Behav 178: 28, 2017.

Berl T: antagonistas de la vasopresina. N Engl J Med 372: 2207, 2015.

Bourque CW: Mecanismos centrales de osmosensación y osmorregulación sistémica. Nat Rev Neurosci 9: 519, 2008.

Brown D: El descubrimiento de canales de agua (acuaporinas). Ann Nutr Metab 70 (Supl. 1): 37, 2017.

Dantzler WH, Layton AT, Layton HE, Pannabecker TL: Mecanismo de concentración de orina en la médula interna: función de las extremidades delgadas de las asas de Henle. Clin J Am Soc Nephrol 9: 1781, 2014.

Geerling JC, Loewy AD: Regulación central del apetito por sodio. Exp Physiol 93: 177, 2008.

Gizowski C, Bourque CW: La base neural de la sed homeostática y anticipatoria. Nat Rev Nephrol 14:11, 2018.

Harrois A, Anstey JR: Diabetes insípida y síndrome de hormona antidiurética inapropiada en pacientes críticamente enfermos. Crit Care Clin 35: 187, 2019.

Klein JD, Sands JM: Transporte de urea y potencial clínico de los urearéticos. Curr Opin Nephrol Hypertens 25: 444, 2016.

Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S: Fisiología molecular del equilibrio hídrico. N Engl J Med 372: 1349, 2015.

Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al: Receptores de vasopresina V1a y V1b: de moléculas a sistemas fisiológicos. Physiol Rev 92: 1813, 2012.

Nawata CM, Pannabecker TL: Concentración en orina de mamíferos: una revisión de la arquitectura medular renal y los transportadores de membrana. J Comp Physiol B 188: 899, 2018.

Nielsen S, Frøkiær J, Marples D, et al: Acuaporinas en el riñón: de moléculas a medicamentos. Physiol Rev 82: 205, 2002.

Olesen ET, Fenton RA: Membrana de acuaporina-2 dirigida: sigue siendo un enigma. Soy J Physiol

Pallone TL, Edwards A, Mattson DL: circulación medular renal. Compr Physiol 2:97, 2012.

Pannabecker TL: Estructura y función de las extremidades delgadas del asa de Henle. Compr Physiol 2: 2063, 2012.

Pannabecker TL, Layton AT: Entrega dirigida de solutos y oxígeno en la médula renal: papel de la arquitectura de microvasos. Soy J Physiol Renal Physiol 307: F649, 2014.

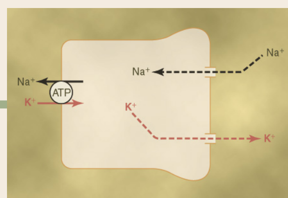
Sands JM, Klein JD: Conocimientos fisiológicos sobre nuevas terapias para la diabetes insípida nefrogénica. Soy J Physiol Renal Physiol 311: F1149, 2016.

Sands JM, Layton HE: La fisiología de la concentración urinaria: una actualización. Semin Nephrol 29: 178, 2009.

Weiner ID, Mitch WE, Sands JM: metabolismo de urea y amoníaco y control de la excreción renal de nitrógeno. Clin J Am Soc Nephrol 10: 1444, 2015.

Zimmerman CA, Huey EL, Ahn JS et al: Una señal de la osmolaridad del fluido del intestino al cerebro controla la saciedad de la sed. Nature 568: 98, 2019.

Zimmerman CA, Leib DE, Knight ZA: circuitos neuronales subyacentes a la sed y la homeostasis de fluidos. Nat Rev Neurosci 18: 459, 2017.



CAPÍTULO 3 0

Regulación renal de potasio, calcio, fosfato y Magnesio; Integración de los mecanismos renales para el control del volumen sanguíneo y el volumen del líquido extracelular

REGULACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN Y EXCRECIÓN DE POTASIO EN FLUIDOS EXTRACELULARES

La concentración de potasio en el líquido extracelular normalmente se regula en alrededor de 4,2 mEq / L, rara vez sube o baja más de ± 0,3 mEq / L. Este control preciso es necesario porque muchas funciones celulares son sensibles a los cambios en la concentración de potasio en el líquido extracelular. Por ejemplo, un aumento en la concentración plasmática de potasio de solo 3 a 4 mEq / L puede causar arritmias cardíacas y concentraciones más altas pueden provocar paro cardíaco o fibrilación.

Una dificultad especial para regular la concentración de potasio extracelular es el hecho de que más del 98% del potasio corporal total está contenido en las células y solo el 2% está contenido en el líquido extracelular (**Figura 30-1.**). Para un adulto de 70 kg, que tiene alrededor de 28 litros de líquido intracelular (40% del peso corporal) y 14 litros de líquido extracelular (20% del peso corporal), alrededor de 3920 mEq de potasio están dentro de las células, y solo alrededor de 59 mEq están en el líquido extracelular. Además, el potasio contenido en una sola comida puede alcanzar los 50 mEq y la ingesta diaria suele oscilar entre 50 y 200 mEq / día; por lo tanto, la falla en eliminar rápidamente el líquido extracelular del potasio ingerido podría causar una amenaza para la vida.*hiperpotasemia* (aumento de la concentración plasmática de potasio). Asimismo, una pequeña pérdida de potasio del líquido extracelular podría provocar graves*hipopotasemia* (baja concentración plasmática de potasio) en ausencia de respuestas compensatorias rápidas y adecuadas.

El mantenimiento de un equilibrio entre la ingesta y la producción de potasio depende principalmente de la excreción por los riñones porque la cantidad excretada en las heces es solo alrededor del 5% al 10% de la ingesta de potasio. Por tanto, el mantenimiento de un equilibrio normal de potasio requiere que los riñones ajusten su excreción de potasio rápida y precisamente en respuesta a amplias variaciones en la ingesta, como también ocurre con la mayoría de los demás electrolitos.

El control de la distribución del potasio entre los compartimentos extracelular e intracelular también juega un papel importante en la homeostasis del potasio. Porque mas más del 98% del potasio corporal total está contenido en las células, pueden servir como un sitio de desbordamiento para el exceso de potasio del líquido extracelular durante la hiperpotasemia o como fuente de potasio durante la hipopotasemia. Por tanto, la redistribución de potasio entre los compartimentos de líquido intracelular y extracelular proporciona una primera línea de defensa contra los cambios en la concentración de potasio en el líquido extracelular.

REGULACIÓN DE DISTRIBUCIÓN INTERNA DE POTASIO

Después de la ingestión de una comida rica en potasio, la concentración de potasio en el líquido extracelular aumentaría a un nivel peligroso si el potasio ingerido no se moviera rápidamente hacia las células. Por ejemplo, la absorción de 40 mEq de potasio (la cantidad contenida en una comida rica en verduras y frutas) en un volumen de líquido extracelular de 14 litros aumentaría la concentración plasmática de potasio en aproximadamente 2,9 mEq / L si todo el potasio permaneciera en el compartimento extracelular. . Afortunadamente, la mayor parte del potasio ingerido pasa rápidamente a las células hasta que los riñones pueden eliminar el exceso. Entre las comidas, la concentración plasmática de potasio también permanece casi constante a medida que el potasio

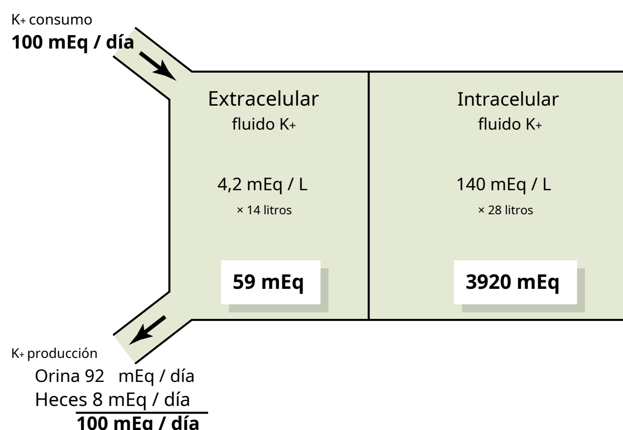


Figura 30-1. Ingesta normal de potasio, distribución de potasio en los fluidos corporales y producción de potasio del cuerpo.

Tabla 30-1 Factores que pueden alterar la distribución de potasio entre intracelular y extracelular
Fluidos

Factores que desplazan K^+ En las células (Disminuir la $[K^+]$)	Factores que desplazan K^+ Fuera de las células (aumentar la $[K^+]$)
Insulina	Deficiencia de insulina (diabetes mellitus)
Aldosterona	Deficiencia de aldosterona (Enfermedad de Addison)
Estimulación β-adrenérgica	Bloqueo β-adrenérgico
Alcalosis	Acidosis Lisis celular Ejercicio agotador Aumento de la osmolaridad del líquido extracelular.

es liberado por las células para equilibrar el potasio del líquido extracelular excretado por los riñones. **Tabla 30-1** resume algunos de los factores que pueden influir en la distribución de potasio entre los compartimentos intracelular y extracelular.

La insulina estimula la absorción de potasio en las células. La insulina estimula la actividad de la adenosina trifosfatasa de sodio y potasio (ATPasa) en muchos tejidos, incluido el músculo esquelético, que a su vez transporta potasio a las células. La insulina es importante para aumentar la absorción celular de potasio después de una comida. En las personas que tienen diabetes mellitus por deficiencia de insulina, el aumento de la concentración plasmática de potasio después de ingerir una comida es mucho mayor de lo normal. Sin embargo, las inyecciones de insulina pueden ayudar a corregir la hiperpotasemia.

La aldosterona aumenta la absorción de potasio en las células. El aumento de la ingesta de potasio también estimula la secreción de aldosterona, que aumenta la captación de potasio de las células. Exceso de secreción de aldosterona (*Síndrome de Conn*) se asocia casi invariablemente con hipopotasemia, debido en parte al movimiento de potasio extracelular hacia las células. Por el contrario, los pacientes con producción deficiente de aldosterona (*Enfermedad de Addison*) a menudo tienen hiperpotasemia clínicamente significativa debido a la acumulación de potasio en el espacio extracelular, así como a la retención renal de potasio.

La estimulación β-adrenérgica aumenta la absorción celular de potasio. El aumento de la secreción de catecolaminas, especialmente epinefrina, puede causar movimiento de potasio desde el líquido extracelular al intracelular, principalmente por activación de β_2-receptores adrenérgicos. Por el contrario, el tratamiento de la hipertensión con beta-adrenérgicos Los bloqueadores de receptores, como el propranolol, hacen que el potasio salga de las células y crea una tendencia a la hiperpotasemia.

Las anomalías ácido-base pueden provocar cambios en la distribución del potasio. La acidosis metabólica aumenta la concentración de potasio extracelular, en parte al provocar la pérdida de potasio de las células, mientras que la alcalosis metabólica reduce la concentración de potasio en el líquido extracelular. Aunque los mecanismos responsables del efecto de la concentración de iones de hidrógeno sobre la distribución interna del potasio no se comprenden completamente, un efecto del aumento de la concentración de iones de hidrógeno es reducir la actividad del Na^+-K^+ Bomba ATPase. Esta reducción, a su vez, disminuye la captación celular de potasio y aumenta la concentración de potasio extracelular. La alcalosis tiene el efecto contrario, desplazando el potasio del líquido extracelular a las células y tiende a causar hipopotasemia.

La lisis celular provoca un aumento de la concentración de potasio extracelular. A medida que se destruyen las células, las grandes cantidades de potasio contenidas en las células se liberan al líquido extracelular. Esta liberación de potasio puede causar una hiperpotasemia significativa si se destruyen grandes cantidades de tejido, como ocurre con una lesión muscular grave o con la lisis de glóbulos rojos.

El ejercicio extenuante puede causar hiperpotasemia al liberar potasio del músculo esquelético. Durante el ejercicio prolongado, el potasio se libera del músculo esquelético al líquido extracelular. Por lo general, la hiperpotasemia es leve, pero puede ser clínicamente significativa después de un ejercicio intenso, especialmente en pacientes tratados con bloqueadores adrenérgicos β o en individuos con deficiencia de insulina. En casos raros, la hiperpotasemia después del ejercicio puede ser lo suficientemente grave como para causar toxicidad cardíaca.

El aumento de la osmolaridad del líquido extracelular provoca la redistribución del potasio de las células al líquido extracelular. El aumento de la osmolaridad del líquido extracelular provoca un flujo osmótico de agua fuera de las células. La deshidratación celular aumenta la concentración de potasio intracelular, lo que promueve la difusión del potasio fuera de las células y aumenta la concentración de potasio en el líquido extracelular. La osmolaridad disminuida del líquido extracelular tiene el efecto contrario.

RESUMEN DE LA EXCRECIÓN DE POTASIO RENAL

La excreción renal de potasio se determina mediante la suma de tres procesos: (1) la tasa de filtración de potasio (tasa de filtración glomerular [TFG] multiplicada por la concentración plasmática de potasio); (2) la tasa de reabsorción de potasio por los túbulos; y (3) la tasa de secreción de potasio por los túbulos. La tasa normal de filtración de potasio por los capilares glomerulares es de aproximadamente 756 mEq / día (TFG, 180 L / día, multiplicado por la concentración plasmática de potasio, 4,2 mEq / L). Esta tasa de filtración es relativamente

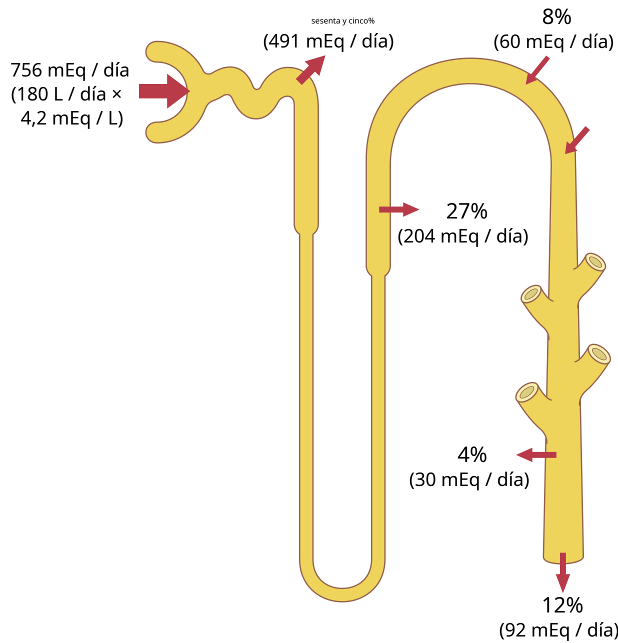


Figura 30-2. Sitios tubulares renales de reabsorción y secreción de potasio. El potasio se reabsorbe en el túbulo proximal y el asa ascendente de Henle, por lo que sólo alrededor del 8% de la carga filtrada llega al túbulo distal. La secreción de potasio en las células principales de los túbulos distales tardíos y los conductos colectores se suma a la cantidad liberada, pero hay una reabsorción adicional por las células intercaladas; por lo tanto, la excreción diaria es aproximadamente el 12% del potasio filtrado en los capilares glomerulares. Los porcentajes indican la cantidad de carga filtrada que se reabsorbe o secreta en los diferentes segmentos tubulares.

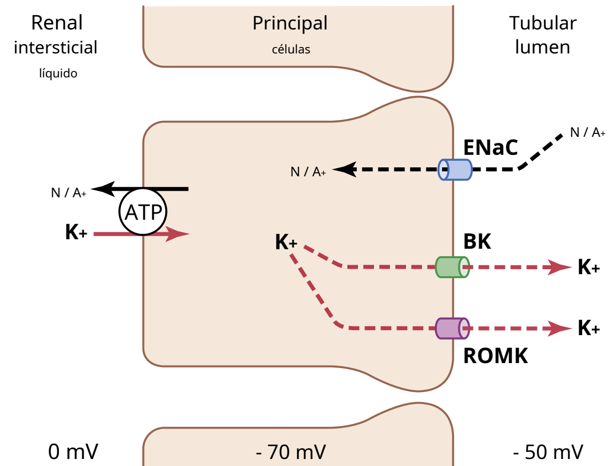


Figura 30-3. Mecanismos de secreción de potasio y reabsorción de sodio por las células principales de los túbulos colectores y distales tardíos. BK, canal de potasio "grande"; ENaC, canal de sodio epitelial; ROMK, canal de potasio medular externo renal.

constante en personas sanas debido a los mecanismos autorreguladores de la TFG discutidos anteriormente y la precisión con la que se regula la concentración plasmática de potasio. Sin embargo, las disminuciones graves de la TFG en determinadas enfermedades renales pueden provocar una acumulación grave de potasio e hiperpotasemia.

Figura 30-2. resume el manejo tubular de potasio en condiciones normales. Aproximadamente el 65% del potasio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal. Otro 25 a 30% del potasio filtrado se reabsorbe en el asa de Henle, especialmente en la parte ascendente gruesa, donde el potasio se co-transporta activamente junto con el sodio y el cloruro. En el túbulo proximal y el asa de Henle, se reabsorbe una fracción relativamente constante de la carga de potasio filtrado. Los cambios en la reabsorción de potasio en estos segmentos pueden influir en la excreción de potasio, pero la mayor parte de la variación diaria de la excreción de potasio no se debe a cambios en la reabsorción en el túbulo proximal o asa de Henle. Los túbulos colectores y los conductos colectores reabsorben potasio a tasas variables, dependiendo de la ingesta de potasio.

La secreción variable de potasio en los túbulos colectores y distales media la mayoría de los cambios diarios en la excreción de potasio. Los sitios más importantes para regular la excreción de potasio son las células principales de los túbulos distales tardíos y los túbulos colectores corticales. En estos segmentos tubulares, el potasio a veces se puede reabsorber o en otras veces se pueden segregar, dependiendo de las necesidades del organismo. Con una ingesta normal de potasio de 100 mEq / día, los riñones deben excretar alrededor de 92 mEq / día (los 8 mEq restantes se pierden en las heces). Aproximadamente 60 mEq / día de potasio se secretan en los túbulos distales y colectores, lo que representa la mayor parte del potasio excretado.

Con una ingesta alta de potasio, la excreción adicional requerida de potasio se logra casi por completo aumentando la secreción de potasio en los túbulos colectores y distales. De hecho, en aquellos que consumen dietas extremadamente altas en potasio, la tasa de excreción de potasio puede exceder la cantidad de potasio en el filtrado glomerular, lo que indica un poderoso mecanismo para secretar potasio.

Cuando la ingesta de potasio es baja, la secreción de potasio en los túbulos colectores y distales disminuye, provocando una reducción en la excreción urinaria de potasio. También hay una mayor reabsorción de potasio por las células intercaladas en los segmentos distales de la nefrona, y la excreción de potasio puede disminuir a menos del 1% del potasio en el filtrado glomerular (a <10 mEq / día). Con ingestas de potasio por debajo de este nivel, se puede desarrollar una hipopotasemia grave.

Así, la mayor parte de la regulación diaria de la excreción de potasio ocurre en los túbulos colectores distales y corticales tardíos, donde el potasio puede reabsorberse o secretarse, según las necesidades del organismo. En la siguiente sección, consideramos los mecanismos básicos de secreción de potasio y los factores que regulan este proceso.

PRINCIPALES CÉLULAS DE TÚBULOS DE RECOGIDA DISTAL TARDÍA Y CORTICAL POTASIO SECRETO

Las células de los túbulos colectores distales y corticales tardíos que secretan potasio se denominan *celdas principales* y constituyen la mayoría de las células epiteliales en estas regiones. **Figura 30-3.** muestra los mecanismos celulares básicos de la secreción de potasio por las células principales.

La secreción de potasio de la sangre al lumen tubular es un proceso de dos pasos, que comienza con la captación desde el intersticio hacia la célula por el Na^+-K^+ Bomba de ATPasa en la membrana celular basolateral. Esta bomba saca el sodio de la célula al intersticio y, al mismo tiempo, mueve el potasio al interior de la célula.

El segundo paso del proceso es la difusión pasiva de potasio desde el interior de la célula al fluido tubular. Entonces un$^+$-K^+ La bomba de ATPasa crea una alta concentración de potasio intracelular, que proporciona la fuerza impulsora para la difusión pasiva de potasio desde la célula al lumen tubular. La membrana luminal de las células principales es muy permeable al potasio porque hay dos tipos de canales especiales que permiten que los iones de potasio se difundan rápidamente a través de la membrana: (1) el*potasio medular externo renal* (ROMK) *canales*y (2) alta conductancia, *"potasio grande* (BK) *canales*. Ambos tipos de canales de potasio son necesarios para la excreción renal eficaz de potasio, y su abundancia en la membrana luminal aumenta durante la ingesta elevada de potasio.

Control de la secreción de potasio por células principales. Los factores primarios que controlan la secreción de potasio por las células principales de los túbulos colectores distal y cortical tardíos son los siguientes: (1) la actividad del Na^+-K^+ Bomba de ATPasa; (2) el gradiente electroquímico para la secreción de potasio de la sangre al lumen tubular; y (3) la permeabilidad de la membrana luminal al potasio. Estos tres determinantes de la secreción de potasio están, a su vez, regulados por varios factores, que se comentan más adelante.

Las células intercaladas pueden reabsorber o secretar potasio. En circunstancias asociadas con una depleción grave de potasio, hay un cese de la secreción de potasio y una reabsorción neta de potasio en los túbulos colectores y distales tardíos. Esta reabsorción se produce a través del*células intercaladas tipo A*. Aunque este proceso de reabsorción no se comprende completamente, un mecanismo que se cree que contribuye es un *hidrógeno-potasio ATPasa* mecanismo de transporte ubicado en la membrana luminal (ver Capitulo 28, **Figura 28-13.**). Este transportador reabsorbe potasio a cambio de iones de hidrógeno secretados en la luz tubular, y luego el potasio se difunde a través de los canales de potasio de la membrana basolateral hacia el líquido intersticial. Esta abundancia de transportadores de ATPasa de hidrógeno-potasio intercalados en las células aumenta con la depleción de potasio y la hipopotasemia, lo que provoca un aumento de la secreción de iones de hidrógeno y alcalosis. Sin embargo, en condiciones normales, la reabsorción de potasio por las células intercaladas juega solo un papel pequeño en el control de la excreción de potasio.

Cuando hay exceso de potasio en los fluidos corporales, *células intercaladas tipo B* en los túbulos distales tardíos y los túbulos colectores secretan activamente potasio hacia la luz tubular y tienen funciones opuestas a las de las células de tipo A (ver Capitulo 28, **Figura 28-13.**). El potasio es

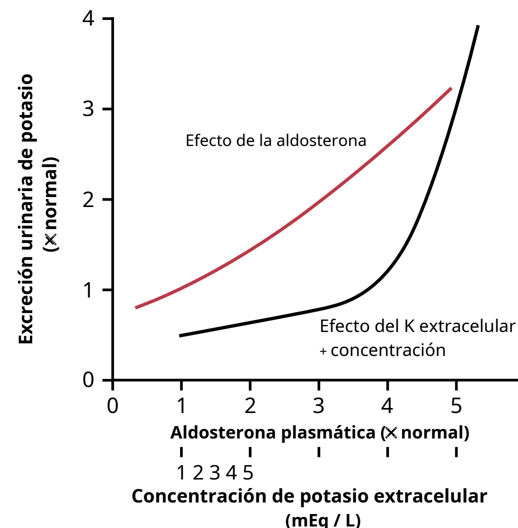


Figura 30-4. Efecto de la concentración plasmática de aldosterona (*línea roja*) y concentración extracelular de iones potasio (*línea negro*) sobre la tasa de excreción urinaria de potasio. Estos factores estimulan la secreción de potasio por las células principales de los túbulos colectores corticales.*(Datos de Young DB, Paulsen AW: efectos interrelacionados de la aldosterona y el potasio plasmático sobre la excreción de potasio. Am J Physiol 244: F28, 1983.)*

se bombea a la célula intercalada de tipo B por un transportador de ATPasa de hidrógeno y potasio en la membrana basolateral, y luego se difunde en la luz tubular a través de los canales de potasio.

RESUMEN DE LOS PRINCIPALES FACTORES QUE REGULAN LA SECRECIÓN DE POTASIO

Debido a que la regulación normal de la excreción de potasio ocurre principalmente como resultado de cambios en la secreción de potasio por las células principales de los túbulos colectores y distales tardíos, en este capítulo discutimos los factores primarios que influyen en la secreción de estas células. Los factores más importantes que*estimular* La secreción de potasio por las células principales incluye lo siguiente: (1) aumento de la concentración de potasio en el líquido extracelular; (2) aumento de aldosterona; y (3) aumento del caudal tubular.

Un factor que *disminuye* La secreción de potasio es un aumento de la concentración de iones de hidrógeno (acidosis).

El aumento de la concentración de potasio en el líquido extracelular estimula la secreción de potasio. La tasa de secreción de potasio en los túbulos colectores distales y corticales tardíos es estimulada directamente por el aumento de la concentración de potasio en el líquido extracelular, lo que conduce a un aumento en la excreción de potasio, como se muestra en **Figura 30-4.**. Este efecto es especialmente pronunciado cuando la concentración de potasio en el líquido extracelular se eleva por encima de aproximadamente 4,1 mEq / L, un poco menos que la concentración normal. El aumento de la concentración plasmática de potasio, por lo tanto, sirve como uno de los mecanismos más importantes para aumentar la secreción de potasio y regular la concentración de iones de potasio en el líquido extracelular.

El aumento de la ingesta de potasio en la dieta y el aumento de la concentración de potasio en el líquido extracelular estimulan la secreción de potasio mediante al menos cuatro mecanismos:

1. El aumento de la concentración de potasio en el líquido extracelular estimula la concentración de sodio+-K+ Bomba de ATPasa, lo que aumenta la captación de potasio a través de la membrana basolateral. Este aumento de la captación de potasio a su vez aumenta la concentración de iones de potasio intracelular, lo que hace que el potasio se difunda a través de la membrana luminal hacia el túbulo.
2. El aumento de la concentración de potasio extracelular aumenta el gradiente de potasio desde el líquido intersticial renal hacia el interior de la célula epitelial, lo que reduce la fuga de iones de potasio desde el interior de las células a través de la membrana basolateral.
3. El aumento de la ingesta de potasio estimula la síntesis de canales de potasio y su translocación del citosol a la membrana luminal, lo que, a su vez, aumenta la facilidad de difusión del potasio a través de la membrana.
4. El aumento de la concentración de potasio estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, que estimula aún más la secreción de potasio, como se explica a continuación.

La aldosterona estimula la secreción de potasio. La aldosterona estimula la reabsorción activa de iones de sodio por las células principales de los túbulos distales tardíos y los conductos colectores (ver Capitulo 28). Este efecto está mediado por un Na+-K+ Bomba de ATPasa que transporta el sodio hacia afuera a través de la membrana basolateral de la célula y hacia el líquido intersticial renal al mismo tiempo que bombea potasio hacia la célula. Por lo tanto, la aldosterona también tiene un efecto poderoso en el control de la velocidad a la que las células principales secretan potasio y reabsorben sodio.

Un segundo efecto de la aldosterona es aumentar el número de canales de potasio en la membrana luminal y, por lo tanto, su permeabilidad al potasio, lo que aumenta aún más la eficacia de la aldosterona para estimular la secreción de potasio. Por lo tanto, la aldosterona tiene un efecto poderoso para aumentar la excreción de potasio, como se muestra en**Figura 30-4.**.

El aumento de la concentración de iones de potasio extracelular estimula la secreción de aldosterona. En los sistemas de control de retroalimentación negativa, el factor que se controla generalmente tiene un efecto de retroalimentación en el controlador. En el caso del sistema de control de aldosterona-potasio, la tasa de secreción de aldosterona por la glándula suprarrenal está fuertemente controlada por la concentración de iones de potasio en el líquido extracelular. **Figura 30-5.** muestra que un aumento en la concentración plasmática de potasio de aproximadamente 3 mEq / L puede aumentar la concentración plasmática de aldosterona desde casi 0 hasta un máximo de 60 ng / 100 ml, una concentración casi 10 veces superior a la normal.

El efecto de la concentración de iones de potasio para estimular la secreción de aldosterona es parte de un poderoso sistema de retroalimentación para regular la excreción de potasio, como se muestra.

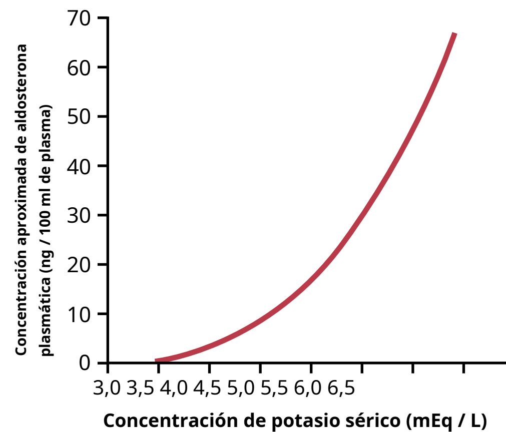


Figura 30-5. Efecto de la concentración de iones potasio en el líquido extracelular sobre la concentración plasmática de aldosterona. Tenga en cuenta que los pequeños cambios en la concentración de potasio provocan grandes cambios en la concentración de aldosterona.

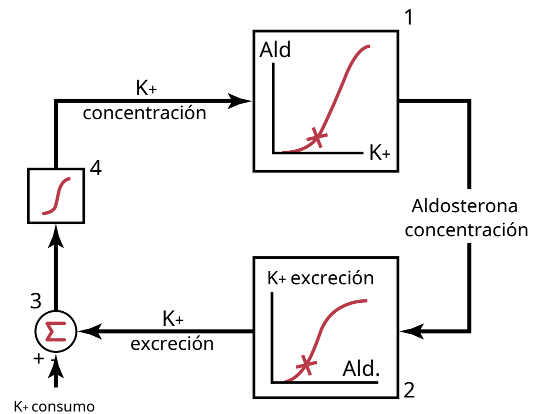


Figura 30-6. Mecanismo de retroalimentación básico para el control de la concentración de potasio en el líquido extracelular por la aldosterona (*Ald*).

en **Figura 30-6.**. En este sistema de retroalimentación, un aumento de la concentración plasmática de potasio estimula la secreción de aldosterona y, por tanto, aumenta la concentración plasmática de aldosterona (bloque 1). El aumento de la aldosterona plasmática provoca entonces un marcado aumento de la excreción de potasio por los riñones (bloque 2). El aumento de la excreción de potasio luego reduce la concentración de potasio en el líquido extracelular de regreso a lo normal (círculo 3 y bloque 4). Por lo tanto, este mecanismo de retroalimentación actúa de manera sinérgica, con el efecto directo del aumento de la concentración extracelular de potasio para elevar la excreción de potasio cuando aumenta la ingesta de potasio (**Figura 30-7.**).

El bloqueo del sistema de retroalimentación de aldosterona afecta en gran medida la regulación del potasio. En ausencia de secreción de aldosterona, como ocurre en pacientes con enfermedad de Addison, la secreción renal de potasio se altera, lo que hace que la concentración de potasio en el líquido extracelular aumente a niveles peligrosamente altos. Por el contrario, con una secreción excesiva de aldosterona (aldosteronismo primario), la secreción de potasio aumenta considerablemente, lo que provoca una pérdida de potasio por los riñones, lo que conduce a hipopotasemia.

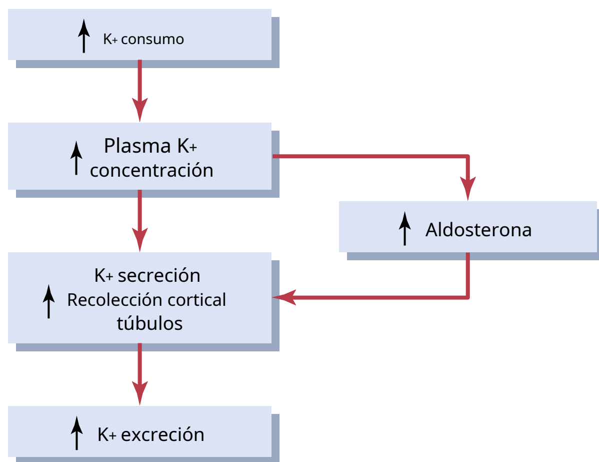


Figura 30-7. Mecanismos primarios por los que una ingesta elevada de potasio aumenta la excreción de potasio. Tenga en cuenta que el aumento de la concentración plasmática de potasio aumenta directamente la secreción de potasio por los túbulos colectores corticales e indirectamente aumenta la secreción de potasio al elevar la concentración plasmática de aldosterona.

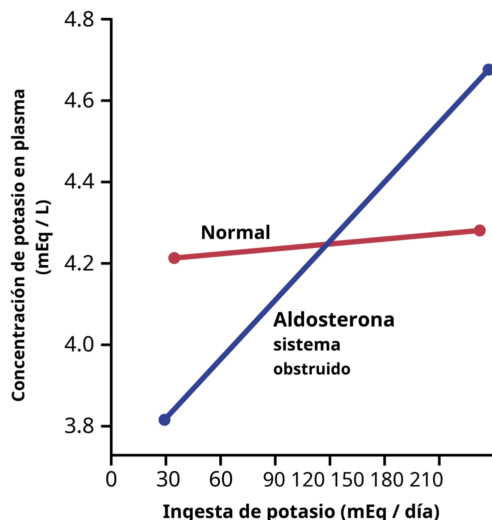


Figura 30-8. Efecto de grandes cambios en la ingesta de potasio sobre la concentración plasmática de potasio en condiciones normales (*línea roja*) y después de que se bloqueara la retroalimentación de aldosterona (*línea azul*). Tenga en cuenta que después del bloqueo del sistema de aldosterona, la regulación de la concentración de potasio se vio muy afectada.*(Cortesía del Dr. David B. Young.)*

Además de su efecto estimulante sobre la secreción renal de potasio, la aldosterona también aumenta la captación celular de potasio. Esto contribuye al poderoso sistema de retroalimentación de aldosterona-potasio, como se discutió anteriormente.

La especial importancia cuantitativa del sistema de retroalimentación de aldosterona en el control de la concentración de potasio se muestra en **Figura 30-8.**. En este experimento, la ingesta de potasio se incrementó casi siete veces en perros en dos condiciones: (1) en condiciones normales; y (2) después de que se bloqueara el sistema de retroalimentación de aldosterona mediante la extracción de las glándulas suprarrenales y la administración de los animales a una velocidad fija de infusión de aldosterona, de modo que la concentración plasmática de aldosterona se mantuviera en un nivel normal pero no pudiera aumentar ni disminuir a medida que disminuía la ingesta de potasio. alterado.

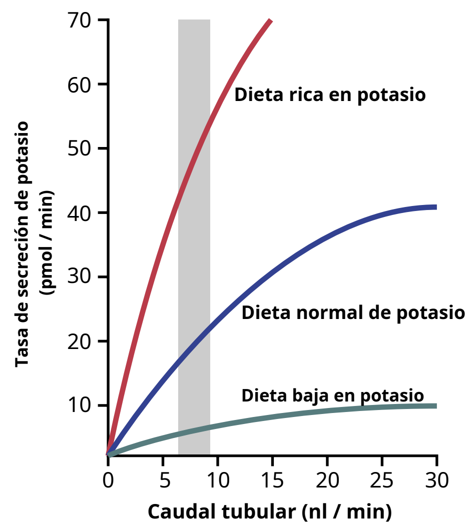


Figura 30-9. Relación entre la velocidad de flujo en los túbulos colectores corticales y la secreción de potasio y el efecto de los cambios en la ingesta de potasio. Tenga en cuenta que una ingesta alta de potasio en la dieta mejora en gran medida el efecto del aumento del flujo tubular para aumentar la secreción de potasio. los*barra sombreada* muestra el caudal tubular normal aproximado en la mayoría de las condiciones fisiológicas. *(Datos de Malnic G, Berliner RW, Giebisch G: Dependencia del flujo de K+ secreción en los tubos corticales distales de la rata. Am J Physiol 256: F932, 1989.)*

Tenga en cuenta que en los animales normales, un aumento de siete veces en la ingesta de potasio causó solo un ligero aumento en la concentración plasmática de potasio, de 4,2 a 4,3 mEq / L. Por lo tanto, cuando el sistema de retroalimentación de aldosterona funciona normalmente, la concentración de potasio se controla con precisión, a pesar de los grandes cambios en la ingesta de potasio.

Cuando se bloqueó el sistema de retroalimentación de la aldosterona, los mismos aumentos en la ingesta de potasio provocaron un aumento mucho mayor en la concentración plasmática de potasio, desde 3,8 a casi 4,7 mEq / L. Por tanto, el control de la concentración de potasio se ve muy afectado cuando se bloquea el sistema de retroalimentación de la aldosterona. Se observa un deterioro similar de la regulación del potasio en personas con sistemas de retroalimentación de aldosterona que funcionan mal, como ocurre en pacientes con aldosteronismo primario (demasiada aldosterona) o enfermedad de Addison (muy poca aldosterona).

El aumento de la tasa de flujo tubular distal estimula la secreción de potasio. Un aumento en la tasa de flujo tubular distal, como ocurre con la expansión de volumen, la ingesta alta de sodio o el tratamiento con algunos diuréticos, estimula la secreción de potasio (**Figura 30-9.**). Por el contrario, una disminución en la tasa de flujo tubular distal, causada por la depleción de sodio, reduce la secreción de potasio.

El efecto del flujo tubular sobre la secreción de potasio en los túbulos colectores y distales está fuertemente influenciado por la ingesta de potasio. Cuando la ingesta de potasio es alta, el aumento del flujo tubular tiene un efecto mucho mayor para estimular la secreción de potasio que cuando la ingesta de potasio es baja (ver**Figura 30-9.**).

Hay dos efectos principales de un flujo de alto volumen que aumentan la secreción de potasio:

1. Cuando el potasio se secreta en el líquido tubular, la concentración luminal de potasio aumenta,

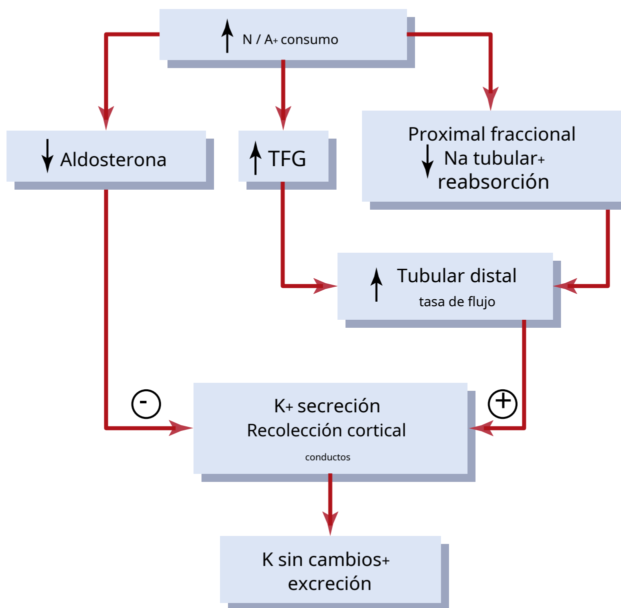


Figura 30-10. Efecto de la ingesta elevada de sodio sobre la excreción renal de potasio. Tenga en cuenta que una dieta alta en sodio disminuye la aldosterona plasmática, que tiende a disminuir la secreción de potasio por los túbulos colectores corticales. Sin embargo, la dieta alta en sodio aumenta simultáneamente el suministro de líquidos al conducto colector cortical, que tiende a aumentar la secreción de potasio. Los efectos opuestos de una dieta alta en sodio se contrarrestan entre sí, por lo que hay pocos cambios en la excreción de potasio. TFG: tasa de filtración glomerular.

reduciendo así la fuerza impulsora para la difusión del potasio a través de la membrana luminal. Con un aumento de la tasa de flujo tubular, el potasio secretado se expulsa continuamente por el túbulo, lo que minimiza el aumento de la concentración de potasio tubular y aumenta la secreción neta de potasio.

2. Un caudal tubular alto también aumenta el número de canales BK de alta conductancia en la membrana luminal. Aunque los canales de BK normalmente están inactivos, se activan en respuesta a aumentos en la velocidad de flujo, lo que aumenta enormemente la conductancia de potasio a través de la membrana luminal.

El efecto del aumento del flujo tubular es especialmente importante para ayudar a preservar la excreción normal de potasio durante los cambios en la ingesta de sodio. Por ejemplo, con una alta ingesta de sodio, hay una disminución de la secreción de aldosterona, que por sí sola tendería a disminuir la tasa de secreción de potasio y, por lo tanto, a reducir la excreción urinaria de potasio. Sin embargo, la alta tasa de flujo tubular distal que ocurre con una ingesta alta de sodio tiende a aumentar la secreción de potasio (**Figura 30-10.**). Por lo tanto, los dos efectos de una ingesta alta de sodio, la disminución de la secreción de aldosterona y la alta tasa de flujo tubular, se contrarrestan entre sí, por lo que hay pocos cambios en la excreción de potasio. Asimismo, con una ingesta baja de sodio, hay pocos cambios en la excreción de potasio debido a los efectos compensadores del aumento de la secreción de aldosterona y la disminución del flujo tubular sobre la secreción de potasio.

La acidosis aguda disminuye la secreción de potasio. Los aumentos agudos de la concentración de iones de hidrógeno en el líquido extracelular (acidosis) reducen la secreción de potasio, mientras que la disminución de la concentración de iones de hidrógeno (alcalosis) aumenta la secreción de potasio. El mecanismo principal por el cual el aumento de la concentración de iones de hidrógeno inhibe la secreción de potasio es mediante la reducción de la actividad del Na^+-K^+ Bomba ATPase. Esta reducción, a su vez, disminuye la concentración de potasio intracelular y la posterior difusión pasiva de potasio a través de la membrana luminal hacia el túbulo. La acidosis también puede reducir el número de canales de potasio en la membrana luminal.

Con acidosis más prolongada, que dura varios días, hay un aumento en la excreción urinaria de potasio. El mecanismo de este efecto se debe en parte a un efecto de la acidosis crónica que inhibe la reabsorción de agua y cloruro de sodio en los túbulos proximales, lo que aumenta el suministro de volumen distal, estimulando así la secreción de potasio. Este efecto anula el efecto inhibidor de los iones de hidrógeno sobre el Na^+-K^+ Bomba ATPase. *Por tanto, la acidosis crónica conduce a una pérdida de potasio.,*

mientras que la acidosis aguda conduce a una disminución de la excreción de potasio.

Efectos beneficiosos de una dieta alta en potasio y baja en sodio

Durante la mayor parte de la historia de la humanidad, la dieta típica ha sido baja en sodio y alta en potasio, en comparación con la dieta moderna típica. En poblaciones aisladas que no han experimentado la industrialización, como la tribu Yanomamo que vive en la región amazónica del norte de Brasil, la ingesta de sodio puede ser tan baja como 10 a 20 mmol / día y la ingesta de potasio puede llegar a 200 mmol / día. Esta ingesta se debe a que consumen una dieta que contiene grandes cantidades de frutas y verduras y no alimentos procesados. Las poblaciones que consumen este tipo de dieta no suelen experimentar aumentos de la presión arterial relacionados con la edad ni enfermedades cardiovasculares.

Con la industrialización y el aumento del consumo de alimentos procesados, que a menudo tienen un alto contenido de sodio y bajo contenido de potasio, ha habido aumentos dramáticos en la ingesta de sodio y disminuciones en la ingesta de potasio. En la mayoría de los países industrializados, el consumo medio de potasio es sólo de 30 a 70 mmol / día, y el consumo de sodio es de 140 a 180 mmol / día.

Los estudios experimentales y clínicos han demostrado que la combinación de una dieta alta en sodio y baja en potasio aumenta el riesgo de hipertensión y enfermedades cardiovasculares y renales asociadas. Sin embargo, una dieta rica en potasio parece proteger contra los efectos adversos de una dieta alta en sodio, reduciendo la presión arterial y el riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad de las arterias coronarias y enfermedad renal. Los efectos beneficiosos de aumentar la ingesta de potasio son especialmente evidentes cuando se combinan con una dieta baja en sodio.

Las pautas dietéticas publicadas por varias organizaciones han recomendado reducir la ingesta dietética de cloruro de sodio a aproximadamente 65 a 100 mmol / día (correspondiente a 1,5 a 2,3 g / día de sodio o 3,8 a 5,8 g / día de cloruro de sodio) mientras se aumenta la ingesta de potasio a 120 mmol / día (4,7 g / día) para adultos sanos.

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE CALCIO RENAL Y LA CONCENTRACIÓN DE IONES DE CALCIO EXTRACELULAR

Los mecanismos para regular la concentración de iones calcio se analizan en detalle en Capítulo 80, junto con la endocrinología de las hormonas reguladoras del calcio, la hormona paratiroidea (PTH) y la calcitonina. Por lo tanto, la regulación de los iones calcio se analiza solo brevemente en este capítulo.

La concentración de iones de calcio en el líquido extracelular normalmente permanece estrictamente controlada dentro de unos pocos puntos porcentuales de su nivel normal, 2,4 mEq / L. Cuando la concentración de iones de calcio desciende a niveles bajos (*hipocalcemia*), la excitabilidad de las células nerviosas y musculares aumenta notablemente y puede, en casos extremos, provocar *tetania hipocalcémica*. Esta condición se caracteriza por contracciones espásticas del músculo esquelético.*Hipercalcemia* (aumento de la concentración de calcio) deprime la excitabilidad neuromuscular y puede provocar arritmias cardíacas.

Aproximadamente el 50% de la *total* el calcio en el plasma (5 mEq / L) existe en forma ionizada, que es la forma que tiene actividad biológica en las membranas celulares. El resto se une a las proteínas plasmáticas (≈40%) o complejado en forma no ionizada con aniones como fosfato y citrato (≈10%).

Los cambios en la concentración plasmática de iones de hidrógeno influyen en la unión del calcio a las proteínas plasmáticas. Con la acidosis, se une menos calcio a las proteínas plasmáticas. Por el contrario, con la alcalosis, una mayor cantidad de calcio se une a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto,*los pacientes con alcalosis son más susceptibles a la tetania hipocalcémica*.

Como ocurre con otras sustancias del organismo, la ingesta de calcio debe equilibrarse con la pérdida neta de calcio a largo plazo. Sin embargo, a diferencia de los iones como el sodio y el cloruro, gran parte de la excreción de calcio ocurre en las heces. La tasa habitual de ingesta de calcio en la dieta es de aproximadamente 1000 mg / día, con aproximadamente 900 mg / día de calcio excretado en las heces. Bajo ciertas condiciones, la excreción de calcio fecal puede exceder la ingestión de calcio porque el calcio también puede secretarse en la luz intestinal. Por lo tanto, el tracto gastrointestinal y los mecanismos reguladores que influyen en la absorción y secreción intestinal de calcio juegan un papel importante en la homeostasis del calcio, como se analiza enCapítulo 80. Casi todo el calcio en el cuerpo (99%) se almacena en el hueso, con solo alrededor del 0,1% en el líquido extracelular y el 1,0% en el líquido intracelular y los orgánulos celulares. Por tanto, el hueso actúa como un gran depósito de calcio y como fuente de calcio cuando la concentración de calcio en el líquido extracelular tiende a disminuir.

Uno de los reguladores más importantes de la absorción y liberación de calcio por los huesos es la PTH.. Cuando la concentración de calcio en el líquido extracelular cae por debajo de lo normal, la actividad de *receptores sensibles al calcio* (CSR) en la membrana celular de las glándulas paratiroides se reduce, lo que promueve una mayor secreción de PTH. Luego, esta hormona actúa directamente sobre los huesos para aumentar la reabsorción de sales óseas (liberación de sales de los huesos) y libera grandes cantidades de calcio en el líquido extracelular, devolviendo así el calcio.

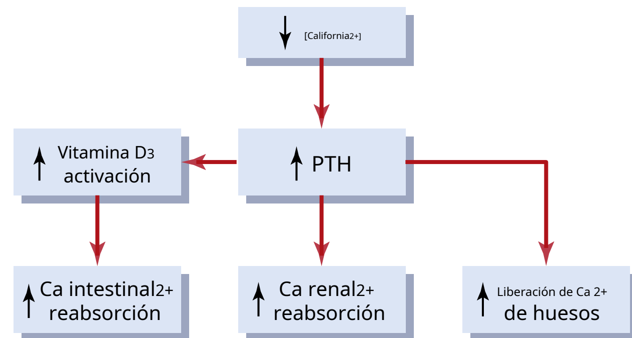


Figura 30-11. Respuestas compensatorias a la disminución de la concentración de calcio ionizado en plasma mediada por la hormona paratiroidea (*PTH*) y vitamina D.

los niveles vuelven a la normalidad. Cuando la concentración de iones de calcio es elevada, se estimula la actividad CSR de las células paratiroideas, lo que provoca una reducción en la secreción de PTH, por lo que casi no se produce reabsorción ósea; en cambio, el exceso de calcio se deposita en los huesos. Por tanto, la regulación diaria de la concentración de iones calcio está mediada en gran parte por los efectos de la PTH sobre la resorción ósea.

Los huesos, sin embargo, no tienen un suministro inagotable de calcio. Por lo tanto, a largo plazo, la ingesta de calcio debe equilibrarse con la excreción de calcio por el tracto gastrointestinal y los riñones. El regulador más importante de la reabsorción de calcio en ambos sitios es la PTH, que regula la concentración plasmática de calcio a través de tres efectos principales:*(1) estimulando la resorción ósea; (2) estimulando la activación de la vitamina D, que luego aumenta la reabsorción intestinal de calcio; y (3) aumentando la reabsorción de calcio en los túbulos renales*(**Figura 30-11.**). El control de la reabsorción de calcio gastrointestinal y el intercambio de calcio en los huesos se analiza en otra parte; el resto de esta sección se centra en los mecanismos que controlan la excreción renal de calcio.

CONTROL DE LA EXCRECIÓN DE CALCIO POR LOS RIÑONES

El calcio se filtra y reabsorbe en los riñones, pero no se secreta. Por lo tanto, la tasa de excreción renal de calcio se calcula de la siguiente manera:

$$\text{excreción total de calcio} = \text{calcio filtrado} - \text{Calcio reabsorbido}$$

Solo alrededor del 60% del calcio plasmático está ionizado, el 40% se une a las proteínas plasmáticas y el 10% forma complejos con aniones como el fosfato. Por lo tanto, solo alrededor del 60% del calcio plasmático se filtra en el glomérulo. Normalmente, alrededor del 99% del calcio filtrado es reabsorbido por los túbulos, y sólo se excreta alrededor del 1% del calcio filtrado. Aproximadamente 65% del calcio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal, 25 a 30% se reabsorbe en el asa de Henle y 4 a 9% se reabsorbe en los túbulos distal y colector. Este patrón de reabsorción es similar al del sodio.

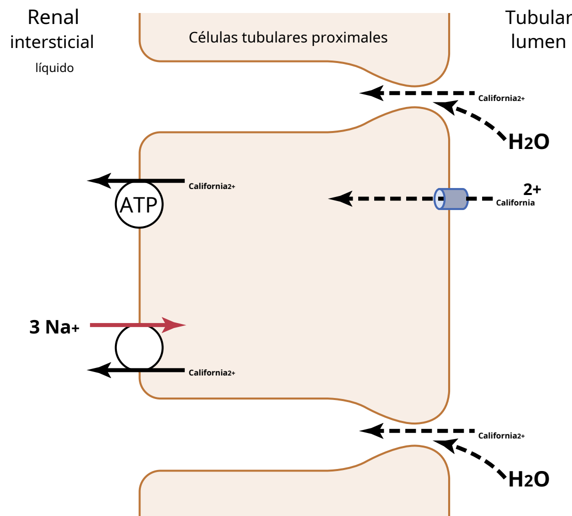


Figura 30-12. Mecanismos de reabsorción de calcio por vías paracelulares y transcelulares en las células tubulares proximales.

Como ocurre con los otros iones, la excreción de calcio se ajusta para satisfacer las necesidades del organismo. Con un aumento en la ingesta de calcio, también se produce un aumento de la excreción renal de calcio, aunque gran parte del aumento de la ingesta de calcio se elimina en las heces. Con la depleción de calcio, la excreción de calcio por los riñones disminuye como resultado de una mayor reabsorción tubular.

Reabsorción de calcio tubular proximal. La mayor parte de la reabsorción de calcio en el túbulo proximal se produce a través de la vía paracelular; se disuelve en agua y se transporta con el líquido reabsorbido a medida que fluye entre las células. Sólo alrededor del 20% de la reabsorción de calcio en los túbulos proximales se produce a través de la vía transcelular en dos pasos;

1. El calcio se difunde desde la luz tubular hacia la célula siguiendo un gradiente electroquímico debido a la concentración mucho más alta de calcio en la luz tubular, en comparación con el citoplasma de las células epiteliales, y porque el interior de la célula tiene una carga negativa en relación con la luz tubular.
2. El calcio sale de la célula a través de la membrana basolateral mediante una bomba de calcio-ATPasa y mediante el contratransportador sodio-calcio (**Figura 30-12.**).

Bucle de reabsorción de calcio de Henle y túbulo distal. En el asa de Henle, la reabsorción de calcio se restringe a la rama ascendente gruesa. Aproximadamente el 50% de la reabsorción de calcio en la rama ascendente gruesa se produce a través de la ruta paracelular por difusión pasiva debido a la ligera carga positiva de la luz tubular en relación con el líquido intersticial. El 50% restante de la reabsorción de calcio en la rama ascendente gruesa se produce a través de la vía transcelular, un proceso que es estimulado por la PTH.

En el túbulo distal, la reabsorción de calcio ocurre casi por completo por transporte activo a través de la célula. membrana. El mecanismo de este transporte activo es similar al del túbulo proximal y de la rama ascendente gruesa. Implica la difusión a través de la membrana luminal a través de los canales de calcio y la salida a través de la membrana basolateral mediante una bomba de calcio-ATPasa, así como un mecanismo de contra-transporte de sodio-calcio. En este segmento, así como en las asas de Henle, la PTH estimula la reabsorción de calcio. La vitamina D (calcitriol) y la calcitonina también estimulan la reabsorción de calcio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y en el túbulo distal, aunque estas hormonas no son tan importantes cuantitativamente como la PTH para reducir la excreción renal de calcio.

Regulación de la reabsorción tubular de calcio. Uno de los principales controladores de la reabsorción de calcio en los túbulos renales es la PTH. Los niveles elevados de PTH estimulan la reabsorción de calcio en las asas ascendentes gruesas de Henle y los túbulos distales, lo que reduce la excreción urinaria de calcio. Por el contrario, la reducción de la PTH promueve la excreción de calcio al disminuir la reabsorción en las asas de Henle y los túbulos distales.

El aumento de la concentración de iones de calcio en el líquido extracelular también estimula directamente las CSR, que inhiben la reabsorción de calcio en las asas ascendentes gruesas de Henle. Por el contrario, las reducciones en la concentración de calcio disminuyen la actividad de CSR y aumentan la reabsorción de calcio en el asa ascendente gruesa de Henle.

En el túbulo proximal, la reabsorción de calcio suele ser paralela a la reabsorción de sodio y agua y es independiente de la PTH. Por lo tanto, en los casos de expansión del volumen extracelular o aumento de la presión arterial, que disminuyen la reabsorción proximal de sodio y agua, también se reduce la reabsorción de calcio y, en consecuencia, aumenta la excreción urinaria de calcio. Por el contrario, con la reducción del volumen extracelular o la disminución de la presión arterial, la excreción de calcio disminuye principalmente debido al aumento de la reabsorción tubular proximal.

Otro factor que influye en la reabsorción de calcio es la concentración plasmática de fosfato. El fosfato plasmático elevado estimula la PTH, que aumenta la reabsorción de calcio por los túbulos renales, lo que reduce la excreción de calcio. Lo contrario ocurre con una reducción de la concentración plasmática de fosfato.

La reabsorción de calcio también es estimulada por alcalosis metabólica e inhibida por acidosis metabólica. Por tanto, la acidosis tiende a aumentar la excreción de calcio, mientras que la alcalosis tiende a reducir la excreción de calcio. La mayor parte del efecto de la concentración de iones de hidrógeno sobre la excreción de calcio se debe a cambios en la reabsorción de calcio en el túbulo distal.

Un resumen de los factores que se sabe que influyen en la excreción de calcio se muestra en **Cuadro 30-2**.

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE FOSFATO RENAL

La excreción de fosfato por los riñones se controla principalmente mediante un mecanismo de desbordamiento que se puede explicar de la siguiente manera. los

Cuadro 30-2 Factores que alteran el calcio renal Excreción

↓ **Excreción de calcio**	↑ **Excreción de calcio**
↑ Hormona paratiroidea	↓ Hormona paratiroidea
↓ Volumen de líquido extracelular	↑ Volumen de líquido extracelular
↓ Presión arterial	↑ Presión arterial
↑ Fosfato plasmático concentración	↓ Fosfato plasmático concentración
Alcalosis metabólica	Acidosis metabólica
1,25-vitamina D_3	

Los túbulos renales tienen un máximo de transporte normal para reabsorber fosfato de aproximadamente 0,1 mmol / min. Cuando hay menos de esta cantidad de fosfato en el filtrado glomerular, esencialmente *todos* el fosfato filtrado se reabsorbe. Cuando hay más de esta cantidad, el *exceso* se excreta. Por lo tanto, el fosfato normalmente comienza a derramarse en la orina cuando su concentración en el líquido extracelular se eleva por encima de un umbral de aproximadamente 0,8 mM / L, lo que da una carga tubular de fosfato de aproximadamente 0,1 mmol / min, asumiendo una TFG de 125 ml / min. . Debido a que la mayoría de las personas ingieren grandes cantidades de fosfato en los productos lácteos y la carne, la concentración de fosfato generalmente se mantiene por encima de 1 mM / L; a este nivel, hay una excreción continua de fosfato en la orina.

El túbulo proximal normalmente reabsorbe entre el 75% y el 80% del fosfato filtrado. El túbulo distal reabsorbe alrededor del 10% de la carga filtrada y sólo se reabsorben pequeñas cantidades en el asa de Henle, los túbulos colectores y los conductos colectores. Aproximadamente el 10% del fosfato filtrado se excreta en la orina.

En el túbulo proximal, la reabsorción de fosfato se produce principalmente a través de la vía transcelular. El fosfato ingresa a la célula desde la luz mediante un cotransportador de sodio-fosfato y sale de la célula a través de la membrana basolateral mediante un proceso que no se comprende bien, pero que puede involucrar un mecanismo de contratransporte en el que el fosfato se intercambia por un anión.

Los cambios en la capacidad de reabsorción de fosfato tubular también pueden ocurrir en diferentes condiciones e influir en la excreción de fosfato. Por ejemplo, una dieta baja en fosfato puede, con el tiempo, aumentar el transporte máximo de reabsorción de fosfato, reduciendo así la tendencia de que el fosfato se derrame en la orina.

La PTH puede desempeñar un papel importante en la regulación de la concentración de fosfato a través de dos efectos: (1) la PTH promueve la resorción ósea, liberando así grandes cantidades de fosfato en el líquido extracelular de las sales óseas; y (2) La PTH disminuye la abundancia de cotransportadores de fosfato de sodio en la membrana apical, lo que a su vez reduce la reabsorción de fosfato por los túbulos renales. *Por lo tanto, siempre que aumenta la PTH plasmática, La reabsorción tubular de fosfato disminuye y se excreta más fosfato.*. Estas interrelaciones entre el fosfato, la PTH y el calcio se analizan con más detalle en Capítulo 80.

Tabla 30-3 Factores que alteran el fosfato renal Excreción

↓ **Excreción de fosfato**	↑ **Excreción de fosfato**
↓ Fosfato dietético	↑ Fosfato dietético
1,25-vitamina D_3	Hormona paratiroidea
Alcalosis metabólica	Acidosis metabólica
Hormona tiroidea	Hipertensión

Tabla 30-3 resume algunos de los factores que influyen en la excreción renal de fosfato.

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE MAGNESIO RENAL Y LA CONCENTRACIÓN DE IONES DE MAGNESIO EXTRACELULAR

Más de la mitad del magnesio del cuerpo se almacena en los huesos. La mayor parte del resto se encuentra dentro de las células, con menos del 1% ubicado en el líquido extracelular. Aunque la concentración plasmática total de magnesio es de aproximadamente 1,8 mEq / L, más de la mitad de este se une a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, la concentración ionizada libre de magnesio es solo de aproximadamente 0,8 mEq / L.

La ingesta diaria normal de magnesio es de aproximadamente 250 a 300 mg / día, pero solo aproximadamente la mitad de esta ingesta es absorbida por el tracto gastrointestinal. Para mantener el equilibrio de magnesio, los riñones deben excretar este magnesio absorbido, aproximadamente la mitad de la ingesta diaria de magnesio, o de 125 a 150 mg / día. Los riñones normalmente excretan alrededor del 10% al 15% del magnesio en el filtrado glomerular.

La excreción renal de magnesio puede aumentar notablemente durante el exceso de magnesio o disminuir a casi cero durante la depleción de magnesio. Debido a que el magnesio está involucrado en muchos procesos bioquímicos del cuerpo, incluida la activación de muchas enzimas, su concentración debe regularse estrechamente.

La regulación de la excreción de magnesio se logra principalmente cambiando la reabsorción tubular. El túbulo proximal generalmente reabsorbe solo alrededor del 25% del magnesio filtrado. El sitio principal de reabsorción es el asa de Henle, donde se reabsorbe aproximadamente el 65% de la carga filtrada de magnesio. Sólo una pequeña cantidad (por lo general <5%) de magnesio filtrado se reabsorbe en los túbulos distales y colectores.

Los mecanismos que regulan la reabsorción de magnesio no se conocen bien, pero **Cuadro 30-4** resume algunos de los factores que influyen en la excreción renal de magnesio. Tenga en cuenta que varios factores que alteran la excreción renal de calcio tienen efectos similares sobre la excreción de magnesio.

INTEGRACIÓN DE RENAL MECANISMOS DE CONTROL DE FLUIDOS EXTRACELULARES

El volumen de líquido extracelular está determinado principalmente por el equilibrio entre la ingesta y la salida de agua y sal. En

Cuadro 30-4 Factores que alteran el magnesio renal Excreción

↓ **Excreción de magnesio**	↑ **Excreción de magnesio**
↓ Mg extracelular^{2+} concentración	↑ Mg extracelular^{2+} concentración
↓ Ca extracelular^{2+} concentración	↑ Ca extracelular^{2+} concentración.
↑ Hormona paratiroidea	↓ Hormona paratiroidea
↓ Volumen de líquido	↑ Volumen de líquido
extracelular Alcalosis metabólica	extracelular Acidosis metabólica

En muchos casos, la ingesta de sal y líquidos está dictada por los hábitos de una persona más que por los mecanismos de control fisiológico. Por lo tanto, la carga de la regulación del volumen extracelular a menudo se coloca en los riñones, que deben adaptar su excreción de sal y agua para igualar la ingesta en condiciones de estado estacionario.

Al discutir la regulación del volumen de líquido extracelular, consideramos los factores que controlan la cantidad de cloruro de sodio en el líquido extracelular porque los cambios en el contenido de cloruro de sodio en el líquido extracelular suelen causar cambios paralelos en el volumen de líquido extracelular, siempre que la hormona antidiurética (ADH) - sed los mecanismos están operativos. Cuando los mecanismos de ADH-sed funcionan con normalidad, un cambio en el contenido de cloruro de sodio en el líquido extracelular suele ir acompañado de un cambio similar en la cantidad de agua extracelular y, por tanto, el mantenimiento de la osmolalidad y la concentración de sodio es relativamente constante.

LA INGESTA Y EXCRECIÓN DE SODIO SE EQUILIBRAN BAJO CONDICIONES DE ESTADO ESTACIONARIO

Una consideración importante en el control general de la excreción de sodio, o la excreción de la mayoría de los electrolitos, es que, en condiciones de estado estacionario, la excreción por los riñones está determinada por la ingesta. Para mantener la vida, una persona debe, a largo plazo, excretar casi con precisión la cantidad de sodio ingerida. Por lo tanto, incluso con alteraciones que causan cambios importantes en la función renal, el equilibrio entre la ingesta y la producción de sodio generalmente se restablece en unos pocos días.

Si las alteraciones de la función renal no son demasiado graves, el equilibrio de sodio se puede lograr principalmente mediante ajustes intrarrenales, con cambios mínimos en el volumen de líquido extracelular u otros ajustes sistémicos. Sin embargo, cuando las perturbaciones de los riñones son graves y se agotan las compensaciones intrarrenales, a menudo se invocan ajustes sistémicos, como cambios en la presión arterial, las hormonas circulantes y la actividad del sistema nervioso simpático.

Estos ajustes pueden ser costosos en términos de homeostasis general porque provocan otros cambios en todo el cuerpo que, a la larga, pueden ser perjudiciales. Por ejemplo, la función renal alterada puede conducir a un aumento presión arterial que, a su vez, ayuda a mantener la excreción normal de sodio. A largo plazo, la presión arterial alta puede dañar los vasos sanguíneos, el corazón y otros órganos. Sin embargo, estas compensaciones son necesarias porque un desequilibrio sostenido entre la ingesta y excreción de líquidos y electrolitos conduciría rápidamente a la acumulación o pérdida de electrolitos y líquidos, provocando graves consecuencias cardiovasculares en unos pocos días. Por lo tanto, se pueden ver los ajustes sistémicos que ocurren en respuesta a las anomalías de la función renal como una compensación necesaria que equilibra la excreción de electrolitos y líquidos con la ingesta.

LA EXCRECIÓN DE SODIO SE CONTROLA ALTERANDO LAS TASAS DE FILTRACIÓN GLOMERULAR O REABSORCIÓN DE SODIO TUBULAR

Las dos variables que influyen en la excreción de sodio y agua son las tasas de filtración glomerular y reabsorción tubular:

xcreción = filtración glomerular-reabsorción tubular

La TFG normalmente es de alrededor de 180 l / día, la reabsorción tubular es de 178,5 l / día y la excreción de orina es de 1,5 l / día. Por lo tanto, pequeños cambios en la TFG o la reabsorción tubular pueden potencialmente causar grandes cambios en la excreción renal. Por ejemplo, un aumento del 5% en la TFG (a 189 L / día) provocaría un aumento de 9 L / día en el volumen de orina si no se produjeran compensaciones tubulares; este aumento causaría rápidamente cambios catastróficos en los volúmenes de fluidos corporales. De manera similar, pequeños cambios en la reabsorción tubular, en ausencia de ajustes compensatorios de la TFG, también conducirían a cambios dramáticos en el volumen de orina y la excreción de sodio. La reabsorción tubular y la TFG generalmente se regulan con precisión en paralelo, de modo que la excreción por los riñones puede coincidir exactamente con la ingesta de agua y electrolitos.

Incluso con alteraciones que alteran la TFG o la reabsorción tubular, los cambios en la excreción urinaria se minimizan mediante varios mecanismos de amortiguación. Por ejemplo, si los riñones se vasodilatan mucho y aumenta la TFG (como puede ocurrir con ciertos medicamentos o fiebre alta), esta condición aumenta la entrega de cloruro de sodio a los túbulos, lo que a su vez conduce a al menos dos compensaciones intrarrenales: (1) aumento de la reabsorción tubular de gran parte del cloruro de sodio extra filtrado, llamado *equilibrio glomerulotubular*; y 2) *retroalimentación de la mácula densa,* en el que el aumento de la entrega de cloruro de sodio al túbulo distal provoca la constricción arteriolar aferente y el retorno de la TFG hacia la normalidad. Asimismo, las anomalías de la reabsorción tubular en el túbulo proximal o asa de Henle se compensan parcialmente con estas mismas retroalimentaciones intrarrenales, como se analiza enCapitulo 27.

Debido a que ninguno de estos dos mecanismos funciona perfectamente para restaurar el suministro distal de cloruro de sodio hasta la normalidad, los cambios en la TFG o la reabsorción tubular pueden provocar cambios significativos en el sodio y el sodio en la orina.

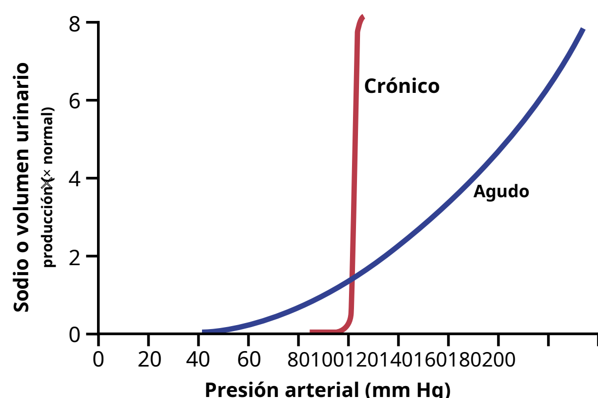


Figura 30-13. Efectos agudos y crónicos de la presión arterial sobre la producción de sodio por los riñones (natriuresis por presión). Tenga en cuenta que los aumentos crónicos de la presión arterial provocan aumentos mucho mayores en la producción de sodio que los medidos durante los aumentos agudos de la presión arterial.

excreción de agua. Cuando esto ocurre, pueden entrar en juego otros mecanismos de retroalimentación, como cambios en la presión arterial y diversas hormonas; estos mecanismos finalmente devuelven la excreción de sodio a una ingesta equivalente de sodio. En las siguientes secciones, revisamos cómo estos mecanismos operan juntos para controlar el equilibrio de sodio y agua y, al hacerlo, también actúan para controlar el volumen de líquido extracelular. Todos estos mecanismos de retroalimentación controlan la excreción renal de sodio y agua al alterar la TFG o la reabsorción tubular.

IMPORTANCIA DE LA PRESION NATRIURESIS Y DIURESIS DE PRESIÓN PARA MANTENER EL EQUILIBRIO DE SODIO Y FLUIDOS CORPORALES

Uno de los mecanismos más básicos y poderosos para mantener el equilibrio de sodio y líquidos, así como para controlar el volumen de sangre y el volumen de líquido extracelular, es el efecto de la presión arterial sobre la excreción de sodio y agua: el *natriuresis por presión* y *diuresis por presión* mecanismos, respectivamente. Como se discutió en Capítulo 19, esta retroalimentación también juega un papel dominante en la regulación de la presión arterial a largo plazo.

Figura 30-13. muestra el efecto de la presión arterial sobre la producción de sodio urinario. Tenga en cuenta que los aumentos agudos de la presión arterial de 30 a 50 mm Hg provocan un aumento de dos a tres veces en la producción de sodio urinario. Este efecto es independiente de los cambios en la actividad del sistema nervioso simpático o de varias hormonas, como la angiotensina II (Ang II), la ADH o la aldosterona, porque la natriuresis por presión puede demostrarse en un riñón aislado que se ha eliminado de la influencia de estos factores. Con aumentos crónicos de la presión arterial, la eficacia de la natriuresis por presión aumenta en gran medida porque el aumento de la presión arterial también, después de un breve período de tiempo, suprime la liberación de renina y, por lo tanto, disminuye la formación de Ang II y aldosterona. Como se discutió anteriormente, los niveles disminuidos de Ang II y aldosterona inhiben reabsorción tubular renal de sodio, amplificando así los efectos directos del aumento de la presión arterial para aumentar la excreción de sodio y agua.

PRESIÓN NATRIURESIS Y DIURESIS: COMPONENTES CLAVE DE UNA RENAL-RETROALIMENTACIÓN DE LÍQUIDOS CORPORALES PARA REGULAR LOS VOLÚMENES DE LÍQUIDOS CORPORALES Y LA PRESIÓN ARTERIAL

El efecto del aumento de la presión arterial para aumentar la producción de orina es parte de un poderoso sistema de retroalimentación que opera para mantener el equilibrio entre la ingesta y la producción de líquidos, como se muestra en **Figura 30-14.**. Este mecanismo es el mismo mecanismo discutido en Capítulo 19 para el control de la presión arterial. El volumen de líquido extracelular, el volumen de sangre, el gasto cardíaco, la presión arterial y la producción de orina se controlan al mismo tiempo como partes separadas de este mecanismo de retroalimentación básico.

Durante los cambios en la ingesta de sodio y líquidos, este mecanismo de retroalimentación ayuda a mantener el equilibrio de líquidos y minimiza los cambios en el volumen de sangre, el volumen de líquido extracelular y la presión arterial de la siguiente manera:

1. Un aumento en la ingesta de líquidos (asumiendo que el sodio acompaña a la ingesta de líquidos) por encima del nivel de producción de orina provoca una acumulación temporal de líquido en el cuerpo.
2. Siempre que la ingesta de líquidos supere la producción de orina, se acumula en la sangre y los espacios intersticiales, provocando aumentos paralelos del volumen sanguíneo y del líquido extracelular. Como se discutirá más adelante, los aumentos reales en estas variables suelen ser pequeños debido a la efectividad de esta retroalimentación.
3. Un aumento del volumen sanguíneo eleva la presión media de llenado circulatorio.
4. Un aumento en la presión media de llenado circulatorio eleva el gradiente de presión para el retorno venoso.
5. Un gradiente de presión aumentado para el retorno venoso eleva el gasto cardíaco.
6. Un gasto cardíaco aumentado eleva la presión arterial.
7. Un aumento de la presión arterial aumenta la producción de orina a través de la diuresis por presión. La inclinación de la relación de natriuresis de presión normal indica que solo se requiere un ligero aumento de la presión arterial para aumentar varias veces la excreción urinaria.
8. El aumento de la excreción de líquido equilibra el aumento de la ingesta y se evita una mayor acumulación de líquido.

Por lo tanto, el mecanismo de retroalimentación de los fluidos corporales-renales opera para prevenir la acumulación continua de sal y agua en el cuerpo durante el aumento de la ingesta de sal y agua. Siempre que los riñones y varios mecanismos nerviosos y hormonales funcionen con eficacia, los grandes cambios en la ingesta de sal y agua pueden adaptarse con cambios mínimos en el volumen sanguíneo, el volumen de líquido extracelular, el gasto cardíaco y la presión arterial.

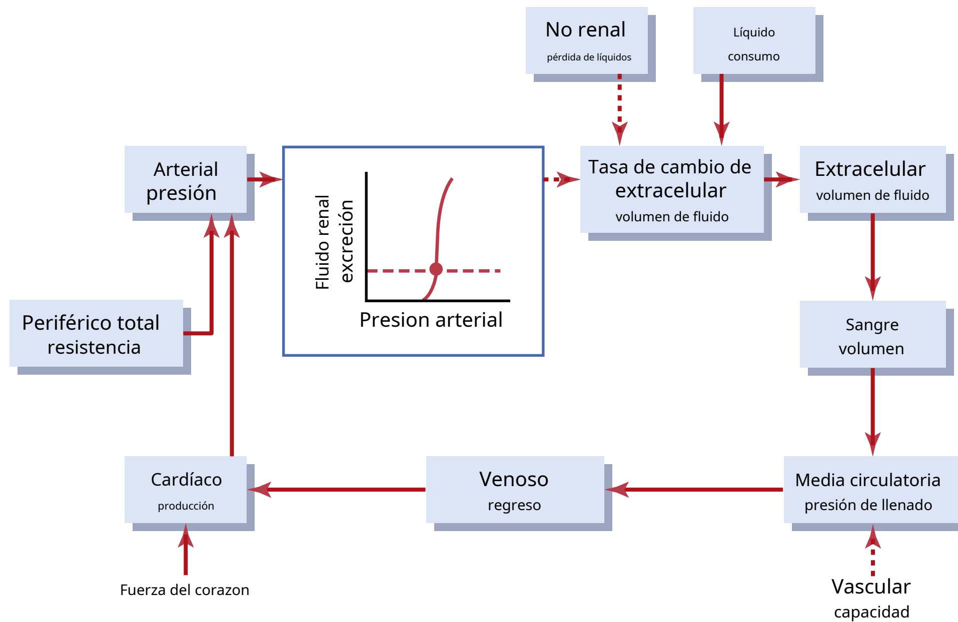


Figura 30-14. Mecanismo básico de retroalimentación del líquido renal-corporal para el control del volumen sanguíneo, el volumen del líquido extracelular y la presión arterial. *Lineas solidas* indicar efectos positivos; *líneas puntedas* indicar efectos negativos.

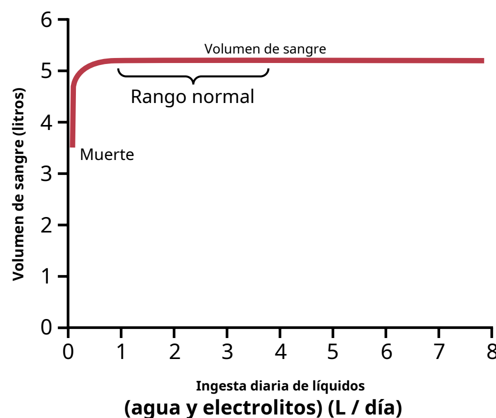


Figura 30-15. Efecto aproximado de los cambios en la ingesta diaria de líquidos sobre el volumen sanguíneo. Tenga en cuenta que el volumen de sangre permanece relativamente constante en el rango normal de ingesta diaria de líquidos.

La secuencia opuesta de eventos ocurre cuando la ingesta de líquidos cae por debajo de lo normal. En este caso, existe una tendencia a la disminución del volumen sanguíneo y del líquido extracelular, así como a la reducción de la presión arterial. Incluso una pequeña disminución de la presión arterial provoca una gran disminución de la producción de orina, lo que permite mantener el equilibrio de líquidos, con cambios mínimos en la presión arterial, el volumen sanguíneo o el volumen de líquido extracelular. La eficacia de este mecanismo para prevenir grandes cambios en el volumen sanguíneo se demuestra en**Figura 30-15.**, lo que muestra que los cambios en el volumen sanguíneo son casi imperceptibles, a pesar de las grandes variaciones en la ingesta diaria de agua y electrolitos, excepto cuando la ingesta es tan baja que no es suficiente para compensar las pérdidas de líquidos causadas por la evaporación u otras pérdidas ineludibles.

Como se comenta más adelante, existen sistemas nerviosos y hormonales, además de los mecanismos intrarrenales, que pueden aumentar la excreción de sodio para igualar el aumento de la ingesta de sodio, incluso sin aumentos mensurables en el gasto cardíaco o la presión arterial en muchas personas. Otras personas que son más "sensibles a la sal" tienen aumentos significativos en la presión arterial con aumentos incluso moderados en la ingesta de sodio. Con la ingesta prolongada de alto contenido de sodio, que dura varios años, puede ocurrir presión arterial alta, incluso en personas que inicialmente no son sensibles a la sal. Cuando la presión arterial aumenta, la natriuresis por presión proporciona un medio fundamental para mantener el equilibrio entre la ingesta de sodio y la excreción urinaria de sodio.

EFECTIVIDAD DEL VOLUMEN SANGUÍNEO Y REGULACIÓN DEL VOLUMEN DE LÍQUIDO EXTRACELULAR

Mediante el estudio **Figura 30-14.**, se pueden ver las principales razones por las que el volumen sanguíneo permanece casi exactamente constante, a pesar de los cambios extremos en la ingesta diaria de líquidos: (1) un ligero cambio en el volumen sanguíneo provoca un cambio marcado en el gasto cardíaco; (2) un ligero cambio en el gasto cardíaco provoca un gran cambio en la presión arterial; y (3) un ligero cambio en la presión arterial provoca un gran cambio en la producción de orina. Estos factores trabajan juntos para proporcionar un control de retroalimentación efectivo del volumen sanguíneo.

Los mismos mecanismos de control operan siempre que hay pérdida de sangre debido a una hemorragia. En este caso, una caída de la presión arterial junto con factores nerviosos y hormonales (que se comentan más adelante) provocan la retención de líquidos en los riñones. Ocurren otros procesos paralelos para reconstituir los glóbulos rojos y las proteínas plasmáticas en la sangre. Si persisten anomalías en el volumen de glóbulos rojos, como cuando hay deficiencia de eritropoyetina u otros factores necesarios para estimular la producción de glóbulos rojos, el volumen de plasma

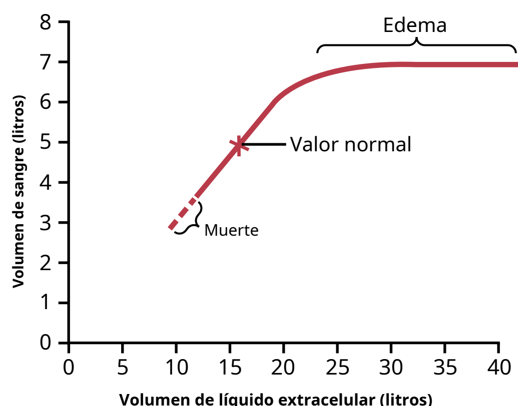


Figura 30-16. Relación aproximada entre el volumen de líquido extracelular y el volumen de sangre, que muestra una relación casi lineal en el rango normal, pero también muestra que el volumen de sangre no continúa aumentando cuando el volumen de líquido extracelular se vuelve excesivo. Cuando ocurre esta condición, el volumen de líquido extracelular adicional reside en los espacios intersticiales y se produce edema.

Por lo general, compensará la diferencia y el volumen sanguíneo general volverá esencialmente a la normalidad, a pesar de la baja masa de glóbulos rojos.

DISTRIBUCIÓN DE FLUIDO EXTRACELULAR ENTRE ESPACIOS INTERSTICIALES Y SISTEMA VASCULAR

De **Figura 30-14.** es evidente que el volumen de sangre y el volumen de líquido extracelular suelen controlarse en paralelo. El líquido ingerido inicialmente pasa a la sangre, pero se distribuye rápidamente entre los espacios intersticiales y el plasma. Por lo tanto, el volumen de sangre y el volumen de líquido extracelular generalmente se controlan simultáneamente.

Sin embargo, existen circunstancias en las que la distribución del líquido extracelular entre los espacios intersticiales y la sangre puede variar mucho. Como se discutió enCapitulo 25, *Los principales factores que pueden causar la acumulación de líquido en los espacios intersticiales son los siguientes: (1) aumento de la presión hidrostática capilar*; *(2) disminución de la presión osmótica coloide plasmática*; *(3) aumento de la permeabilidad de los capilares*; *y (4) obstrucción de los vasos linfáticos*. En todas estas condiciones, una proporción inusualmente alta del líquido extracelular se distribuye a los espacios intersticiales.

Figura 30-16. muestra la distribución normal del líquido entre los espacios intersticiales y el sistema vascular y la distribución que se produce en los estados de edema. Cuando se acumulan pequeñas cantidades de líquido en la sangre como resultado de una ingesta excesiva de líquido o una disminución en la producción renal de líquido, aproximadamente del 20% al 30% permanece en la sangre y aumenta el volumen de sangre. El resto se distribuye a los espacios intersticiales. Cuando el volumen de líquido extracelular aumenta más del 30% al 50% por encima de lo normal, casi todo el líquido adicional entra en los espacios intersticiales y queda poco en la sangre. Una vez que la presión del líquido intersticial aumenta de su valor normalmente negativo para volverse positiva, los espacios intersticiales de los tejidos se adaptan y luego se vierten grandes cantidades de líquido en los tejidos sin que la presión del líquido intersticial aumente mucho más. En otras palabras, el factor de seguridad contra el edema, debido al aumento de la presión del líquido intersticial que contrarresta la acumulación de líquido en los tejidos, se pierde una vez que los tejidos se vuelven altamente adaptables.

Así, en condiciones normales, los espacios intersticiales actúan como un depósito de rebose para el exceso de líquido, aumentando a veces en volumen de 10 a 30 litros. Esta situación provoca edema, como se explica enCapitulo 25, pero también actúa como una importante válvula de desbordamiento de la circulación, protegiendo el sistema cardiovascular frente a una peligrosa sobrecarga que podría provocar edema pulmonar e insuficiencia cardíaca.

En resumen, el volumen de líquido extracelular y el volumen de sangre a menudo se controlan simultáneamente, pero las cantidades cuantitativas de distribución de líquido entre el intersticio y la sangre dependen de las propiedades físicas de la circulación y los espacios intersticiales, así como de la dinámica del intercambio de líquidos a través de las membranas capilares.

LOS FACTORES NERVIOSOS Y HORMONALES AUMENTAN LA EFECTIVIDAD DEL CONTROL DE RETROALIMENTACIÓN DE LOS FLUIDOS CORPORALES Y RENALES

En los capítulos 27 y 28, analizamos los factores nerviosos y hormonales que influyen en la TFG y la reabsorción tubular y, por tanto, en la excreción renal de sal y agua. Estos mecanismos nerviosos y hormonales generalmente actúan junto con los mecanismos de natriuresis por presión y diuresis por presión, lo que los hace más efectivos para minimizar los cambios en el volumen sanguíneo, el volumen de líquido extracelular y la presión arterial que ocurren en respuesta a los desafíos diarios. En muchos casos, los mecanismos nerviosos y hormonales pueden regular la excreción renal de sodio y agua y mantener el equilibrio entre la ingesta y la producción sin cambios significativos en la presión arterial. Sin embargo, las anomalías de la función renal o de los diversos factores nerviosos y hormonales que influyen en los riñones pueden provocar cambios graves en la presión arterial y los volúmenes de líquidos corporales, como se comenta más adelante.

CONTROL SIMPÁTICO DEL SISTEMA NERVIOSO DE LA EXCRECIÓN RENAL: REFLEJOS DEL RECEPTOR DEL BARRORECEPTOR ARTERIAL Y DEL RECEPTOR DE ESTIRAMIENTO DE BAJA PRESIÓN

Debido a que los riñones reciben una inervación simpática extensa, los cambios en la actividad simpática pueden alterar la excreción renal de sodio y agua, así como la regulación del volumen de líquido extracelular en algunas condiciones. Por ejemplo, cuando el volumen sanguíneo se reduce por una hemorragia, las presiones en los vasos sanguíneos pulmonares y otras regiones de baja presión del tórax disminuyen, lo que provoca la activación refleja del sistema nervioso simpático. Esto, a su vez, aumenta

la actividad del nervio simpático renal, que tiene varios efectos para disminuir la excreción de sodio y agua: (1) constricción de las arteriolas renales, que disminuye la TFG si la activación simpática es severa; (2) aumento de la reabsorción tubular de sal y agua; y (3) estimulación de la liberación de renina y aumento de Ang II y formación de aldosterona, los cuales aumentan aún más la reabsorción tubular. Si la reducción del volumen sanguíneo es lo suficientemente grande como para disminuir la presión arterial sistémica, se produce una activación adicional del sistema nervioso simpático debido a la disminución del estiramiento de los barorreceptores arteriales ubicados en el seno carotídeo y el arco aórtico. Todos estos reflejos juntos juegan un papel importante en la rápida restitución del volumen sanguíneo que ocurre en condiciones agudas como la hemorragia. También,

Sin embargo, la activación excesiva e inapropiada del sistema nervioso simpático puede dar lugar a una cascada de efectos, que incluyen aumentos en la secreción de renina, formación de Ang II y reabsorción renal de sodio que elevan la presión arterial. De hecho, la ablación de los nervios simpáticos renales a menudo reduce la presión arterial en la hipertensión, especialmente cuando se asocia con obesidad.

PAPEL DE LA ANGIOTENSINA II EN EL CONTROL DE LA EXCRECIÓN RENAL

Uno de los controladores de la excreción de sodio más poderosos del cuerpo es Ang II. Los cambios en la ingesta de sodio se asocian con cambios recíprocos en la formación de Ang II y esto, a su vez, contribuye en gran medida al mantenimiento de los equilibrios corporales de sodio. Cuando la ingesta de sodio se eleva por encima de lo normal, la secreción de renina y la formación de Ang II disminuyen. Debido a que la Ang II tiene varios efectos importantes para aumentar la reabsorción tubular de sodio, como se explica en Capitulo 28, un nivel reducido de Ang II disminuye la reabsorción tubular de sodio y agua, aumentando así la excreción renal de sodio y agua. El resultado neto es minimizar el aumento en el volumen de líquido extracelular y la presión arterial que de otro modo ocurriría cuando aumenta la ingesta de sodio.

Por el contrario, cuando la ingesta de sodio disminuye por debajo de lo normal, los niveles elevados de Ang II provocan retención de sodio y agua y se oponen a las reducciones de la presión arterial que de otro modo se producirían. Por tanto, los cambios en la actividad del sistema renina-angiotensina actúan como un potente regulador de la excreción de sodio y como un amplificador del mecanismo de natriuresis por presión para mantener estables las presiones sanguíneas y los volúmenes de fluidos corporales.

Importancia de los cambios en la angiotensina II en la regulación del equilibrio de sodio y la alteración de la natriuresis por presión. La importancia de Ang II para regular el equilibrio de sodio y hacer que el mecanismo de natriuresis por presión sea más efectivo se muestra en **Figura 19-13**

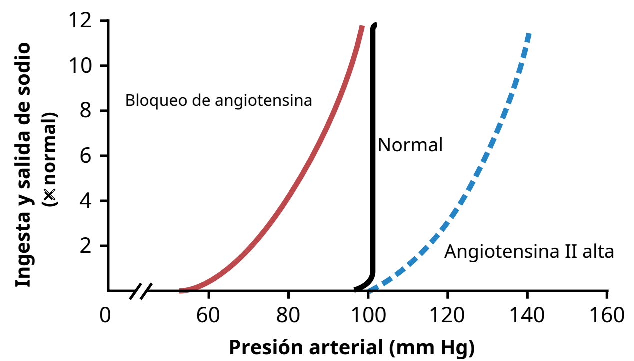


Figura 30-17. Efectos de la formación excesiva de angiotensina II (Ang II) o bloqueo de la formación de Ang II en la curva de natriuresis de presión renal. Tenga en cuenta que los niveles altos de formación de Ang II disminuyen la pendiente de la natriuresis por presión, lo que hace que la presión arterial sea muy sensible a los cambios en la ingesta de sodio. El bloqueo de la formación de Ang II desplaza la natriuresis por presión para reducir la presión arterial.

y **Figura 30-17.**. Tenga en cuenta que cuando el control de la natriuresis por angiotensina es completamente funcional, la curva de natriuresis por presión es empinada (curva normal), lo que indica que se pueden lograr aumentos en la excreción de sodio cuando se aumenta la ingesta de sodio con cambios mínimos en la presión arterial.

Por el contrario, cuando los niveles de Ang II no pueden suprimirse en respuesta a una mayor ingesta de sodio (curva alta de angiotensina II), como ocurre en algunos pacientes hipertensos que tienen una capacidad alterada para disminuir la secreción de renina y la formación de Ang II, la curva de natriuresis por presión no se acerca tan empinado. Por lo tanto, cuando aumenta la ingesta de sodio, son necesarios aumentos mucho mayores de la presión arterial para aumentar la excreción de sodio y mantener el equilibrio de sodio. Por ejemplo, en la mayoría de las personas, un aumento de 10 veces en la ingesta de sodio provoca un aumento de solo unos pocos mm de Hg en la presión arterial, mientras que en sujetos que no pueden suprimir la formación de Ang II de manera adecuada en respuesta al exceso de sodio, el mismo aumento de sodio la ingesta hace que la presión arterial se eleve hasta en 50 mm Hg. Por lo tanto, Capítulo 19.

El uso de fármacos para bloquear los efectos de la Ang II ha demostrado ser clínicamente importante para mejorar la capacidad de los riñones para excretar sal y agua. Cuando la formación de Ang II se bloquea con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (ver**Figuras 19-13** y **30-17**) o un antagonista del receptor de Ang II, la curva de natriuresis de presión renal se desplaza a presiones más bajas, lo que indica una mayor capacidad de los riñones para excretar sodio porque ahora se pueden mantener niveles normales de excreción de sodio con presiones arteriales reducidas. Este desplazamiento de la natriuresis por presión proporciona la base para los efectos hipotensores crónicos de los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor de Ang II en pacientes hipertensos.

El exceso de angiotensina II no suele causar grandes aumentos en el volumen de líquido extracelular porque el aumento de la presión arterial contrarresta la retención de sodio mediada por angiotensina II. Aunque Ang II es una de las hormonas de retención de sodio y agua más poderosas del cuerpo, ni una disminución ni un aumento de la Ang II circulante tiene un efecto importante sobre el volumen de líquido extracelular o el volumen de sangre, siempre que no se produzca insuficiencia cardíaca o renal. La razón de este fenómeno es que con grandes aumentos en los niveles de Ang II, como ocurre con un tumor renal secretor de renina, los niveles altos de Ang II inicialmente causan retención de sodio y agua por los riñones y un pequeño aumento en el volumen de líquido extracelular. Esto también inicia un aumento en la presión arterial que aumenta rápidamente la producción renal de sodio y agua, superando así los efectos de retención de sodio y agua de la Ang II y restableciendo un equilibrio entre la ingesta y la producción de sodio a una presión arterial más alta. . En cambio,

Si el corazón está debilitado o hay una enfermedad cardíaca subyacente, es posible que la capacidad de bombeo cardíaco no sea lo suficientemente grande como para elevar la presión arterial lo suficiente como para superar los efectos de retención de sodio de los niveles altos de Ang II; En estos casos, Ang II puede causar grandes cantidades de retención de sodio y agua que pueden progresar a*insuficiencia cardíaca congestiva*. El bloqueo de la formación de Ang II puede, en estos casos, aliviar parte de la retención de sodio y agua y atenuar la gran expansión del volumen de líquido extracelular asociada con la insuficiencia cardíaca.

PAPEL DE LA ALDOSTERONA EN EL CONTROL DE LA EXCRECIÓN RENAL

La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio, especialmente en los túbulos colectores y los conductos colectores. El aumento de la reabsorción de sodio también se asocia con un aumento de la reabsorción de agua y la secreción de potasio. Por lo tanto, el efecto neto de la aldosterona es hacer que los riñones retengan sodio y agua y aumenten la excreción de potasio en la orina.

La función de la aldosterona en la regulación del equilibrio de sodio está estrechamente relacionada con la descrita para la Ang II. Es decir, con una reducción de la ingesta de sodio, los niveles elevados de Ang II estimulan la secreción de aldosterona, lo que a su vez contribuye a la reducción de la excreción urinaria de sodio y, por tanto, al mantenimiento del equilibrio de sodio. Por el contrario, con una ingesta elevada de sodio, la supresión de la formación de aldosterona disminuye la reabsorción tubular, lo que permite que los riñones excreten mayores cantidades de sodio. Por lo tanto, los cambios en la formación de aldosterona también ayudan al mecanismo de natriuresis por presión a mantener el equilibrio de sodio durante las variaciones en la ingesta de sal.

Durante la hipersecreción crónica de aldosterona, los riñones escapan de la retención de sodio como presión arterial. seguro se levanta. Aunque la aldosterona tiene efectos poderosos sobre la reabsorción de sodio, cuando hay una formación excesiva de aldosterona, como ocurre en pacientes con tumores de la glándula suprarrenal (síndrome de Conn), el aumento de la reabsorción de sodio y la disminución de la excreción de sodio por los riñones son transitorios. Después de 1 a 3 días de retención de sodio y agua, el volumen de líquido extracelular aumenta entre un 10% y un 15%, y hay un aumento simultáneo de la presión arterial. Cuando la presión arterial aumenta lo suficiente, los riñones "escapan" de la retención de sodio y agua y luego excretan cantidades de sodio iguales a la ingesta diaria, a pesar de la presencia continuada de niveles altos de aldosterona. La razón principal de este escape es la natriuresis por presión y la diuresis que ocurren cuando la presión arterial aumenta (verCapítulo 78, **Figura 78-3.**).

En pacientes con insuficiencia suprarrenal que no secretan suficiente aldosterona (enfermedad de Addison), hay una mayor excreción de sodio y agua, una reducción del volumen de líquido extracelular y una tendencia a la presión arterial baja. En ausencia total de aldosterona, la depleción de volumen puede ser grave, a menos que se le permita a la persona ingerir grandes cantidades de sal y beber grandes cantidades de agua para equilibrar el aumento de la producción de sal y agua en la orina.

PAPEL DE LA HORMONA ANTIDIURÉTICA EN EL CONTROL DE LA EXCRECIÓN DE AGUA RENAL

Como se discutió en Capítulo 29, La ADH juega un papel importante al permitir que los riñones formen un pequeño volumen de orina concentrada mientras excretan cantidades normales de sal. Este efecto es especialmente importante durante la privación de agua, que eleva fuertemente los niveles plasmáticos de ADH que, a su vez, aumentan la reabsorción de agua por los riñones y ayudan a minimizar las disminuciones en el volumen de líquido extracelular y la presión arterial que de otro modo ocurrirían. La privación de agua durante 24 a 48 horas normalmente provoca sólo una pequeña disminución en el volumen de líquido extracelular y la presión arterial. Sin embargo, si los efectos de la ADH se bloquean con un fármaco que antagoniza la acción de la ADH para promover la reabsorción de agua en los túbulos distales y colectores, el mismo período de privación de agua provoca una caída sustancial en el volumen de líquido extracelular y la presión arterial. En cambio,*disminuido* Los niveles de ADH reducen la reabsorción de agua por los riñones, lo que ayuda al cuerpo a eliminar el exceso de volumen.

La secreción excesiva de hormona antidiurética generalmente causa solo pequeños aumentos en el volumen de líquido extracelular, pero grandes disminuciones en la concentración de sodio. Aunque ADH es importante para regular el volumen de líquido extracelular, los niveles excesivos de ADH rara vez causan grandes aumentos en la presión arterial o el volumen de líquido extracelular. La infusión de grandes cantidades de ADH en animales inicialmente causa insuficiencia renal.

retención de agua y un aumento del 10% al 15% en el volumen de líquido extracelular. A medida que la presión arterial aumenta en respuesta a este aumento de volumen, gran parte del exceso de volumen se excreta debido al mecanismo de diuresis por presión. Además, el aumento de la presión arterial provoca natriuresis por presión y pérdida de sodio del líquido extracelular. Después de varios días de infusión de ADH, el volumen de sangre y el volumen de líquido extracelular se elevan no más del 5% al 10%, y la presión arterial también se eleva menos de 10 mm Hg. Lo mismo es cierto para los pacientes con *síndrome de ADH inadecuado,* en el que los niveles de ADH pueden elevarse varias veces.

Por lo tanto, los niveles altos de ADH no causan aumentos importantes del volumen de líquido corporal o de la presión arterial, aunque *Los niveles altos de ADH pueden causar reducciones severas en la concentración de iones de sodio extracelular.*. La razón de esto es que el aumento de la reabsorción de agua por los riñones diluye el sodio extracelular y, al mismo tiempo, el pequeño aumento de la presión arterial que se produce provoca la pérdida de sodio del líquido extracelular en la orina a través de la natriuresis a presión.

En pacientes que han perdido su capacidad para secretar ADH debido a la destrucción de los núcleos supraópticos, el volumen de orina puede volverse de 5 a 10 veces mayor al normal. Este aumento de volumen casi siempre se compensa con la ingestión de suficiente agua para mantener el equilibrio de líquidos. Si se impide el libre acceso al agua, la incapacidad de secretar ADH puede conducir a marcadas reducciones en el volumen sanguíneo y la presión arterial.

PAPEL DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO AURICULAR EN EL CONTROL DE LA EXCRECIÓN RENAL

Hasta ahora, hemos discutido principalmente el papel del sodio y las hormonas que retienen agua en el control del volumen de líquido extracelular. Sin embargo, varias hormonas natriuréticas diferentes también pueden contribuir a la regulación del volumen. Uno de los más importantes es un péptido denominado *Péptido Natriurético Atrial* (ANP), liberado por las fibras del músculo auricular cardíaco. Un estímulo importante para la liberación de este péptido es el aumento del estiramiento de las aurículas, que puede resultar del exceso de volumen sanguíneo. Una vez liberado por las aurículas cardíacas, el ANP ingresa a la circulación y actúa sobre los riñones para causar pequeños aumentos en la TFG, disminuciones en la secreción de renina y formación de Ang II, y reducciones en la reabsorción de sodio por los conductos colectores. Estas acciones combinadas de ANP conducen a una mayor excreción de sal y agua, lo que ayuda a compensar el exceso de volumen sanguíneo.

Los cambios en los niveles de ANP ayudan a minimizar los cambios en el volumen sanguíneo durante diversas alteraciones, como el aumento de la ingesta de sal y agua. Sin embargo, la producción excesiva de ANP o incluso la ausencia total de ANP no provoca cambios importantes en el volumen sanguíneo porque estos efectos pueden superarse mediante pequeños cambios en la presión arterial, que actúan a través de la natriuresis por presión. Por ejemplo, las infusiones de grandes cantidades de ANP inicialmente aumentan la producción de sal y agua en la orina y provocan una ligera disminución del volumen sanguíneo. En menos de 24 horas, este efecto se ve superado por una ligera disminución de la presión arterial que devuelve la producción de orina a la normalidad, a pesar del exceso continuo de ANP.

RESPUESTAS INTEGRADAS A LOS CAMBIOS EN LA INGESTA DE SODIO

La integración de diferentes sistemas de control que regulan la excreción de sodio y líquidos en condiciones normales se puede resumir examinando las respuestas homeostáticas a los aumentos progresivos en la ingesta de sodio en la dieta. Como se señaló anteriormente, los riñones tienen una capacidad asombrosa para igualar su excreción de sal y agua con la ingesta, que puede variar desde tan solo una décima parte de lo normal hasta tan alto como 10 veces lo normal.

La ingesta alta de sodio suprime los sistemas antinatriuréticos y activa los sistemas natriuréticos. A medida que aumenta la ingesta de sodio, la producción de sodio inicialmente se retrasa ligeramente con respecto a la ingesta. El retraso de tiempo da como resultado un pequeño aumento en el balance de sodio acumulativo, lo que provoca un ligero aumento en el volumen de líquido extracelular. Es principalmente este pequeño aumento en el volumen de líquido extracelular lo que desencadena varios mecanismos en el cuerpo para aumentar la excreción de sodio. Estos mecanismos incluyen los siguientes:

1. *Activación de los reflejos del receptor de baja presión.* que se originan en los receptores de estiramiento de la aurícula derecha y los vasos sanguíneos pulmonares. Las señales de los receptores de estiramiento van al tallo cerebral y allí inhiben la actividad del nervio simpático hacia los riñones para disminuir la reabsorción tubular de sodio. Este mecanismo es más importante en las primeras horas, o quizás el primer día, después de un gran aumento en la ingesta de sal y agua.
2. *Supresión de Ang II y formación de aldosterona*, causado por el aumento de la presión arterial y la expansión del volumen de líquido extracelular, disminuye la reabsorción tubular de sodio al eliminar el efecto normal de Ang II y aldosterona para aumentar la reabsorción de sodio.
3. *Estimulación de sistemas natriuréticos*, especialmente ANP, contribuye aún más a aumentar la excreción de sodio. Por tanto, la activación combinada de los sistemas natriuréticos y la supresión de los sistemas de retención de sodio y agua conduce a un aumento de la excreción de sodio cuando aumenta la ingesta de sodio. Los cambios opuestos ocurren cuando la ingesta de sodio se reduce por debajo de los niveles normales.
4. *Pequeños aumentos de la presión arterial*, causado por la expansión de volumen, puede ocurrir con grandes aumentos en la ingesta de sodio, especialmente en personas sensibles a la sal; este mecanismo aumenta la excreción de sodio a través de la natriuresis por presión. Como se mencionó anteriormente, si los mecanismos nerviosos, hormonales e intrarrenales funcionan de manera eficaz, es posible que no se produzcan aumentos mensurables de la presión arterial, incluso con grandes aumentos en la ingesta de sodio durante varios días. Sin embargo, cuando la ingesta alta de sodio se mantiene durante meses o años, los riñones pueden dañarse y ser menos eficaces para excretar sodio, lo que requiere un aumento de la presión arterial para mantener el equilibrio del sodio a través del mecanismo de natriuresis por presión.

CONDICIONES QUE PROVOCAN GRANDES AUMENTOS DEL VOLUMEN DE SANGRE Y DEL VOLUMEN DE LÍQUIDO EXTRACELULAR

A pesar de los poderosos mecanismos reguladores que mantienen el volumen sanguíneo y el volumen de líquido extracelular razonablemente constantes, existen condiciones anormales que pueden causar grandes aumentos en ambas variables. Casi todas estas condiciones son el resultado de anomalías circulatorias.

MAYOR VOLUMEN DE SANGRE Y VOLUMEN DE LÍQUIDO EXTRACELULAR CAUSADO POR ENFERMEDADES CARDÍACAS

En personas con insuficiencia cardíaca congestiva, el volumen de sangre puede aumentar entre un 15% y un 20% y el volumen de líquido extracelular a veces aumenta en un 200% o más. La razón de estos aumentos puede entenderse reexaminando**Figura 30-14.**. Inicialmente, la insuficiencia cardíaca reduce el gasto cardíaco y, en consecuencia, disminuye la presión arterial. Este efecto a su vez activa múltiples sistemas de retención de sodio, especialmente el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y el sistema nervioso simpático. Además, la presión arterial baja en sí misma hace que los riñones retengan sal y agua. Por lo tanto, los riñones retienen el volumen en un intento de devolver la presión arterial y el gasto cardíaco a niveles normales.

Si la insuficiencia cardíaca no es demasiado grave, el aumento en el volumen de sangre a menudo puede devolver el gasto cardíaco y la presión arterial prácticamente hasta la normalidad, y la excreción de sodio eventualmente volverá a la normalidad, aunque el volumen de líquido extracelular y el volumen de sangre aumentará. mantener el corazón debilitado bombeando adecuadamente. Sin embargo, si el corazón está muy debilitado, es posible que la presión arterial no pueda aumentar lo suficiente como para restaurar la producción de orina a la normalidad. Cuando ocurre esta situación, los riñones continúan reteniendo volumen hasta que se desarrolla una congestión circulatoria severa y la persona puede eventualmente morir de edema pulmonar a menos que se tomen medidas correctivas.

En la insuficiencia miocárdica, las valvulopatías cardíacas y las anomalías congénitas del corazón, el aumento del volumen sanguíneo sirve como una compensación circulatoria importante que ayuda a que el gasto cardíaco y la presión arterial vuelvan a valores normales. Esta compensación permite que incluso el corazón debilitado mantenga un nivel vital de gasto cardíaco.

MAYOR VOLUMEN DE SANGRE CAUSADO POR MAYOR CAPACIDAD VASCULAR

Cualquier condición que aumente la capacidad vascular también hará que el volumen de sangre aumente para llenar esta capacidad adicional. Un aumento de la capacidad vascular reduce inicialmente la presión media de llenado circulatorio (ver**Figura 30-14.**), lo que conduce a una disminución del gasto cardíaco y una disminución de la presión arterial. La caída de la presión provoca la retención de agua y sal en los riñones hasta que el volumen de sangre aumenta lo suficiente como para llenar la capacidad extra.

Durante el embarazo, el aumento de la capacidad vascular del útero, la placenta y otros órganos agrandados del cuerpo de la mujer generalmente aumenta el volumen de sangre entre un 15% y un 25%. De manera similar, en pacientes que tienen grandes venas varicosas en las piernas, que en casos raros pueden contener hasta un litro extra de sangre, el volumen de sangre aumenta para llenar la capacidad vascular extra. En estos casos, los riñones retienen la sal y el agua hasta que el lecho vascular total se llena lo suficiente como para elevar la presión arterial al nivel necesario para equilibrar la producción renal de líquido con la ingesta diaria de líquido.

CONDICIONES QUE CAUSAN GRANDES AUMENTOS EN EL VOLUMEN DE LÍQUIDO EXTRACELULAR CON VOLUMEN DE SANGRE NORMAL O REDUCIDO

En varias condiciones, el volumen de líquido extracelular aumenta notablemente, pero el volumen sanguíneo permanece normal o incluso se reduce ligeramente. Estas afecciones generalmente se inician por la fuga de líquido y proteínas hacia el intersticio, lo que tiende a disminuir el volumen de sangre. La respuesta de los riñones a estas afecciones es similar a la respuesta después de una hemorragia, es decir, los riñones retienen sal y agua en un intento de restaurar el volumen sanguíneo hacia la normalidad. Sin embargo, gran parte del exceso de líquido se filtra hacia el intersticio y provoca más edema.

SÍNDROME NEFROTICO: PÉRDIDA DE PROTEÍNAS DE PLASMA EN LA ORINA Y RETENCIÓN DE SODIO POR LOS RIÑONES

Los mecanismos generales que conducen al edema extracelular se revisan en Capitulo 25. Una causa clínica importante de edema es *síndrome nefrótico.* En el síndrome nefrótico, los capilares glomerulares pierden grandes cantidades de proteína en el filtrado y la orina debido al aumento de la permeabilidad de los capilares glomerulares. Se pueden perder de treinta a 50 gramos de proteína plasmática en la orina cada día, lo que a veces hace que la concentración de proteína plasmática caiga a menos de un tercio de lo normal y reduzca la presión osmótica coloidal plasmática a niveles bajos. Este efecto hace que los capilares de todo el cuerpo filtren grandes cantidades de líquido en los diversos tejidos, lo que a su vez provoca edema y disminuye el volumen de plasma.

La retención renal de sodio en el síndrome nefrótico se produce a través de múltiples mecanismos activados por la fuga de proteínas y líquido del plasma al líquido intersticial, incluida la estimulación de varios sistemas de retención de sodio, como el RAAS y el sistema nervioso simpático. Los riñones continúan reteniendo sodio y agua hasta que el volumen plasmático se restablece casi a la normalidad. Sin embargo, debido a la gran cantidad de retención de sodio y agua, la concentración de proteína plasmática se diluye aún más, lo que hace que se filtre aún más líquido a los tejidos del cuerpo. El resultado neto es una retención masiva de líquidos por los riñones hasta que se produce un edema extracelular tremendo, a menos que se instituya un tratamiento para restaurar las proteínas plasmáticas.

CIRROSIS HEPÁTICA: SÍNTESIS DISMINUIDA DE PROTEÍNAS PLASMA EN EL HÍGADO Y RETENCIÓN DE SODIO EN LOS RIÑONES

En la cirrosis hepática, la reducción de la concentración de proteínas plasmáticas se debe a la destrucción de las células hepáticas, lo que reduce la capacidad del hígado para sintetizar suficientes proteínas plasmáticas. La cirrosis también se asocia con grandes cantidades de tejido fibroso en la estructura del hígado, lo que impide en gran medida el flujo de sangre portal a través del hígado. Esta impedancia, a su vez, aumenta la presión capilar en todo el lecho vascular portal, lo que también contribuye a la fuga de líquido y proteínas hacia la cavidad peritoneal, una condición llamada *ascitis*.

Una vez que se pierden líquidos y proteínas de la circulación, las respuestas renales son similares a las observadas en otras afecciones asociadas con la disminución del volumen plasmático. Es decir, los riñones continúan reteniendo sal y agua hasta que el volumen plasmático y la presión arterial se restablecen a la normalidad. En algunos casos, el volumen plasmático puede aumentar por encima de lo normal debido al aumento de la capacidad vascular en la cirrosis; las altas presiones en la circulación portal pueden dilatar en gran medida las venas y, por lo tanto, aumentar la capacidad vascular.

Bibliografía

Alexander RT, Cordat E, Chambrey R, Dimke H, Eladari D: Acidosis y calcio urinario. J Am Soc Nephrol 27: 3511, 2016.

Aronson PS, Giebisch G: Efectos del pH sobre el potasio: nuevas explicaciones para antiguas observaciones. J Am Soc Nephrol 22: 1981, 2011. Biber J, Murer H, Mohebbi N, Wagner CA: Manejo renal de fosfato y sulfato Compr Physiol 4: 771, 2014.

Bie P: péptidos natriuréticos y regulación normal de los fluidos corporales. Compr Physiol 8: 1211, 2018.

Blaine J, Chonchol M, Levi M: Control renal de la homeostasis de calcio, fosfato y magnesio. Clin J Am Soc Nephrol 10: 1257, 2015.

Cowley AW Jr: control a largo plazo de la presión arterial. Physiol Rev 72: 231, 1992.

Curry JN, Yu ASL: Manejo de magnesio en el riñón. Enfermedad renal crónica avanzada 25: 236, 2018.

de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesio en el hombre: implicaciones para la salud y la enfermedad. Physiol Rev 95: 1, 2015.

DuBose TD Jr: Regulación de la homeostasis del potasio en la ERC. Enfermedad renal crónica avanzada 24: 305, 2017.

Ellison DH, Felker GM: Tratamiento diurético en insuficiencia cardíaca. N Engl J Med 377: 1964, 2017.

Ferrè S, Hoenderop JG, Bindels RJ: Mecanismos de detección implicados en Ca^{2+} y Mg^{2+} homeostasis. Kidney Int 82: 1157, 2012.

Guyton AC: control de la presión arterial: función especial de los riñones y los fluidos corporales. Science 252: 1813, 1991.

Hall JE: El riñón, la hipertensión y la obesidad. Hipertensión 41: 625, 2003.

Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME: Obesidad, disfunción renal e hipertensión: vínculos mecanicistas. Nature Reviews Nephrology 15: 367, 2019.

Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al: Hipertensión: fisiología y fisiopatología. Compr Physiol 2: 2393, 2012.

Hebert SC, Desir G, Giebisch G, Wang W: diversidad molecular y regulación de los canales renales de potasio. Physiol Rev 85: 319, 2005. Kamel KS, Schreiber M, Halperin ML: Fisiología renal del potasio: integración de la respuesta renal al agotamiento del potasio en la dieta. Riñón Int 93:41, 2018.

McDonough AA, Youn JH: Homeostasis del potasio: lo conocido, lo desconocido y los beneficios para la salud. Fisiología (Bethesda) 32: 100, 2017. Moe SM: Homeostasis del calcio en la salud y en la enfermedad renal. Compr Physiol 6: 1781, 2016.

Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW: avidez renal de sodio en la insuficiencia cardíaca: de la fisiopatología a las estrategias de tratamiento. Eur Heart J 38: 1872, 2017.

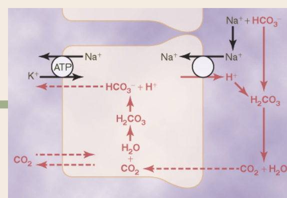
Palmer BF: Regulación de la homeostasis del potasio. Clin J Am Soc Nephrol 10: 1050, 2015.

Rossier BC, Baker ME, Studer RA: Transporte de sodio epitelial y su control por la aldosterona: la historia de nuestro entorno interno revisada. Physiol Rev 95: 297, 2015

Staruschenko A: Efectos beneficiosos del potasio elevado: contribución de los canales de K + basolaterales renales. Hipertensión 71: 1015, 2018.

Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, et al: Sodio, presión arterial y enfermedad cardiovascular: más evidencia que respalda las recomendaciones de reducción de sodio de la American Heart Association. Circulación 126: 2880, 2012.

Young DB: Análisis cuantitativo del papel de la aldosterona en la regulación del potasio. Am J Physiol 255: F811, 1988.



CAPÍTULO 3 1

UN ITV

Regulación ácido-base

La regulación del ion hidrógeno (H^+) el equilibrio es similar en algunos aspectos a la regulación de otros iones en el cuerpo. Por ejemplo, debe haber un equilibrio entre la ingesta o producción de H^+ y la remoción neta de H^+ del cuerpo para lograr la homeostasis. Y, como ocurre con otros iones, los riñones juegan un papel clave en la regulación de H^+ extracción del cuerpo. Sin embargo, el control preciso del líquido extracelular H^+ La concentración implica mucho más que la simple eliminación de H^+ por los riñones. Múltiples mecanismos de amortiguación ácido-base que involucran la sangre, las células y los pulmones también son esenciales para mantener H normal$^+$ concentraciones en fluidos extracelulares e intracelulares.

En este capítulo, consideramos los mecanismos que regulan H^+ concentración, con especial énfasis en H renal$^+$ secreción y reabsorción renal, producción y excreción ción de iones de bicarbonato (HCO_3^-), uno de los componentes clave nents de los sistemas de control ácido-base en los fluidos corporales.

LA CONCENTRACIÓN DE IONES DE HIDRÓGENO ESTÁ REGULADA CON PRECISIÓN

Preciso H^+ La regulación es esencial porque las actividades de casi todos los sistemas enzimáticos del cuerpo están influenciadas por H^+ concentración. Por lo tanto, los cambios en H^+ la concentración altera virtualmente todas las funciones celulares y corporales.

Comparado con otros iones, el H^+ La concentración de los fluidos corporales normalmente se mantiene a un nivel bajo. Por ejemplo, la concentración de sodio en el líquido extracelular (142 mEq / L) es aproximadamente 3,5 millones de veces mayor que la concentración normal de H^+, que promedia solo 0,00004 mEq / L. Igualmente importante, la variación normal en H^+ La concentración en el líquido extracelular es sólo una millonésima parte de la variación normal del ion sodio (Na^+) concentración. Por tanto, la precisión con la que H^+ está regulado enfatiza su importancia para las diversas funciones celulares.

ÁCIDOS Y BASES: DEFINICIONES Y SIGNIFICADOS

Un ion de hidrógeno es un solo protón libre liberado de un átomo de hidrógeno. Las moléculas que contienen átomos de hidrógeno que pueden liberar iones de hidrógeno en una solución se denominan a como *ácidos*. Un ejemplo es el ácido clorhídrico (HCl), que se ioniza en agua para formar iones de hidrógeno (H^+) y cloruro iones (Cl^-). Asimismo, el ácido carbónico (H_2CO_3) ioniza en agua para formar H^+ e iones de bicarbonato (HCO_3^-).

A *base* es un ion o una molécula que puede aceptar un H^+. Por ejemplo, HCO_3^- es una base porque puede combinar con H^+ para formar H_2CO_3. Asimismo, $HPO_4^=$ es una base porque puede aceptar una H^+ para formar H2correos $_4^-$. El PRO-Las proteínas del cuerpo también funcionan como bases porque algunos de los aminoácidos que componen las proteínas tienen cargas netas negativas que aceptan fácilmente H^+. La proteína *hemoglobina* en los glóbulos rojos y las proteínas en las otras células del cuerpo se encuentran entre las bases más importantes del cuerpo.

Los términos *base* y *álcali* se utilizan a menudo como sinónimos. Un *álcali* es una molécula formada por la combinación de uno o más de los metales alcalinos, como sodio, potasio y litio, con un ión muy básico, como un ión hidroxilo (OH^-). La porción de base de estas moléculas reacciona rápidamente con H^+ para sacarlo de la solución y son, por tanto, bases típicas. Por razones similares, el término *alcalosis* se refiere al exceso de eliminación de H^+ de los fluidos corporales, en contraste con el exceso de adición de H^+, que se conoce como *acidosis.*

Ácidos y bases fuertes y débiles. Un ácido fuerte, como el HCl, se disocia rápidamente y libera sustancias especialmente grandes. cantidades de H^+ en solución. Ácidos débiles como H_2CO_3 tienen menos probabilidades de disociar sus iones y, por lo tanto, liberan H^+ con menos vigor. Una base fuerte es aquella que reacciona rápida y fuertemente con H^+ y, por lo tanto, elimina rápidamente H^+ de una solución. Un ejemplo típico es OH^-, que re actúa con H^+ para formar agua (H_2O). Una base débil típica es HCO_3^- porque se une con H^+ mucho más débilmente que OH^-. La mayoría de los ácidos y bases del líquido extracelular que participan en la regulación ácido-base normal son ácidos y bases débiles. Los más importantes de los que hablamos son ácido carbónico (H_2CO_3) y HCO_3^- base.

Normal H^+ Concentración y pH de los fluidos corporales y cambios que ocurren en la acidosis y alcalosis. La sangre H^+ La concentración se mantiene normalmente dentro de límites estrictos alrededor de un valor normal de aproximadamente 0,00004.

mEq / L (40 nEq / L). Las variaciones normales son solo de 3 a 5 nEq / L pero, en condiciones extremas, la H^+ la concentración puede variar desde un mínimo de 10 nEq / L hasta un máximo de 160 nEq / L sin provocar la muerte.

Porque H^+ La concentración normalmente es baja, y debido a que estos números pequeños son engorrosos, se acostumbra expresar H^+ concentración en una escala logarítmica usando unidades de pH. El pH está relacionado con el H real$^+$ concentración por la siguiente fórmula (H^+ concentración [H^+] se expresa en *equivalentes* por litro):

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log [H^+]$$

Por ejemplo, normal [H^+] es 40 nEq / L (0,00000004 Eq / L). Por tanto, el pH normal es el siguiente:

$$H = -\log [0{,}00000004]$$
$$H = 7{,}4$$

A partir de esta fórmula, se puede ver que el pH está inversamente relacionado con el H^+ concentración; por lo tanto, un pH bajo corresponde a un H alto$^+$ concentración, y un pH alto corresponde a un H bajo$^+$ concentración.

El pH normal de la sangre arterial es de 7,4, mientras que el pH de la sangre venosa y los líquidos intersticiales es de aproximadamente 7,35. debido a las cantidades adicionales de dióxido de carbono (CO_2) liberado de los tejidos para formar H_2CO_3 en estos fluidos **Tabla 31-1**). Debido a que el pH normal de la sangre arterial es 7.4, se considera que una persona tiene *acidemia* cuando el pH cae significativamente por debajo de este valor y *alcalemia* cuando el pH sube por encima de 7,4. El límite inferior de pH al que una persona puede vivir más de unas pocas horas es de aproximadamente 6,8 y el límite superior es de aproximadamente 8,0.

El pH intracelular suele ser ligeramente más bajo que el pH plasmático porque el metabolismo celular produce ácido, especialmente H_2CO_3. Dependiendo del tipo de células, se ha estimado que el pH del líquido intracelular oscila entre 6,0 y 7,4. La hipoxia de los tejidos y el flujo sanguíneo deficiente a los tejidos pueden causar acumulación de ácido y disminución del pH intracelular. Los términos*acidosis* y *alcalosis* describen los procesos que conducen a acidemia y alcalemia, respectivamente.

El pH de la orina puede oscilar entre 4,5 y 8,0, según el estado ácido-base del líquido extracelular. Como se comenta más adelante, los riñones desempeñan un papel importante en la corrección de anomalías del líquido extracelular H^+ concentración excretando ácidos o bases a tasas variables.

Tabla 31-1 pH y H^+ Concentración de fluidos corporales

	H^+ Concentración (mEq / L)	pH
Fluido extracelular		
• Sangre arterial	• 4.0×10^{-5}	• 7,40
• Sangre venosa	• 4.5×10^{-5}	• 7,35
• Líquido intersticial	• 4.5×10^{-5}	• 7,35
Líquido intracelular	1×10^{-3} hasta 4×10^{-5}	6,0–7,4
Orina	3×10^{-2} hasta 1×10^{-5}	4.5–8.0
HCl gástrico	160	0,8

Un ejemplo extremo de un fluido corporal ácido es el HCl secretado al estómago por el *oxíntico (parietal)* células de la mucosa del estómago, como se describe en Capítulo 65. El h^+ La concentración en estas células es aproximadamente 4 millones de veces mayor que la concentración de hidrógeno en sangre, con un pH de 0,8. En el resto de este capítulo, discutimos la regulación del líquido extracelular H^+ concentración.

DEFENDIENDO CONTRA CAMBIOS EN H^+ CONCENTRACIÓN: TAPONES, PULMONES Y RIÑONES

Tres sistemas primarios regulan la H^+ concentración en los fluidos corporales: (1) la *sistemas tampón químicos ácido-base de los fluidos corporales*, que se combinan inmediatamente con un ácido o una base para evitar cambios excesivos en H^+ concentración; (2) el*centro respiratorio*, que regula la eliminación de CO_2 (y, por tanto, H_2CO_3) del líquido extracelular; y (3) el*riñones*, que puede excretar ácido u orina alcalina, reajustando así el líquido extracelular H^+ concentración hacia lo normal durante la acidosis o alcalosis.

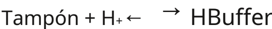
Cuando hay un cambio en H^+ concentración, la *sistemas tampón* de los fluidos corporales reaccionan en segundos para minimizar estos cambios. Los sistemas tampón no eliminan H^+ de o agregar H^+ al cuerpo, pero solo manténgalos atados hasta que se pueda restablecer el equilibrio.

La segunda línea de defensa, la *sistema respiratorio*, actos dentro de unos minutos para eliminar el CO_2 y por lo tanto, H_2CO_3 del cuerpo.

Estas dos primeras líneas de defensa mantienen la H^+ concentración de cambiar demasiado hasta que la tercera línea de defensa responda más lentamente, la *riñones*, puede eliminar el exceso de ácido o base del cuerpo. Aunque los riñones responden con relativa lentitud en comparación con las otras defensas, durante un período de horas a varios días, son, con mucho, los sistemas reguladores ácido-base más potentes.

AMORTIGUACIÓN DE H^+ EN LOS FLUIDOS CORPORALES

Un tampón es cualquier sustancia que pueda unirse reversiblemente a H^+. La forma general de la reacción amortiguadora es la siguiente:



$$Tampón + H^+ \rightleftarrows HBuffer$$

En este ejemplo, una H libre$^+$ se combina con el tampón para formar un ácido débil (tampón H) que puede permanecer como una molécula no asociada o disociarse de nuevo al tampón y H^+. Cuando la H^+ La concentración aumenta, la reacción se fuerza hacia la derecha y más H^+ se une al búfer, siempre que el búfer esté disponible. Por el contrario, cuando la H^+ La concentración disminuye, la reacción se desplaza hacia la izquierda y H^+ se libera del búfer. De esta forma, los cambios en H^+ se minimizan la concentración.

La importancia de los amortiguadores de fluidos corporales se puede comprender rápidamente si se considera la baja concentración de H^+ en los fluidos corporales y las cantidades relativamente grandes

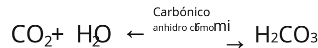
de ácidos producidos por el cuerpo cada día. Aproximadamente 80 miliequivalentes de H^+ es ingerido o producido cada día por el metabolismo, mientras que el H^+ La concentración de los fluidos corporales normalmente es de aproximadamente 0,00004 mEq / L. Sin amortiguación, la producción e ingestión diaria de ácidos causaría cambios letales en los fluidos corporales H^+ concentración.

La acción de los amortiguadores ácido-base quizás se pueda explicar mejor si se considera el sistema amortiguador que es cuantitativamente el más importante en el líquido extracelular: el sistema amortiguador de bicarbonato.

SISTEMA DE AMORTIGUADOR DE BICARBONATO

El sistema tampón de bicarbonato consta de una solución de agua que contiene dos ingredientes: (1) un ácido débil, H_2CO_3; y (2) una sal de bicarbonato, como bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$).

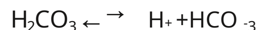
H_2CO_3 se forma en el cuerpo por la reacción del CO_2 con H_2O:



$$CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3$$

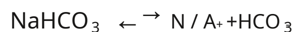
Esta reacción es lenta y en cantidades extremadamente pequeñas. de H_2CO_3 se forman a menos que la enzima *anhídrido carbónico* está presente. Esta enzima es especialmente abundante en las paredes de los alvéolos pulmonares, donde CO_2 en lanzamiento; La anhidrasa carbónica también está presente en las células epiteliales de los túbulos renales, donde CO_2 reacciona con H_2O para formar H_2CO_3.

H_2CO_3 ioniza débilmente para formar pequeñas cantidades de H^+ y HCO_3^-:



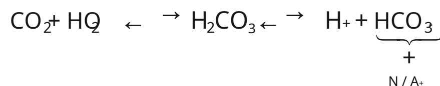
$$H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$$

El segundo componente del sistema, la sal de bicarbonato, ocurre predominantemente como $NaHCO_3$ en lo extracelular líquido. $NaHCO_3$ ioniza casi por completo para formar HCO_3^- y Na^+, como sigue:



$$NaHCO_3 \rightleftarrows Na^+ + HCO_3^-$$

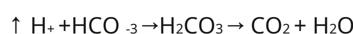
Ahora, juntando todo el sistema, tenemos la siguiente:



$$CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^- \; (+ Na^+)$$

Debido a la débil disociación de H_2CO_3, El H^+ la concentración es extremadamente baja.

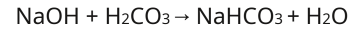
Cuando se agrega un ácido fuerte como HCl a la solución tampón de bicarbonato, el aumento de H^+ liberado del ácido ($HCl \rightarrow H^+ + Cl^-$) está amortiguado por HCO_3^-:



$$\uparrow H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$$

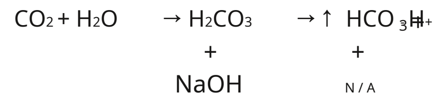
Como resultado, más H_2CO_3 se forma, causando un aumento CO_2 y H_2O producción. A partir de estas reacciones, se puede ver que H^+ del ácido fuerte HCl reacciona con HCO_3^- para formar el ácido muy débil H_2CO_3, que a su vez formas CO_2 y H_2O. El exceso de CO_2 estimula enormemente respiración, que elimina el CO_2 del líquido extracelular.

Las reacciones opuestas tienen lugar cuando se agrega una base fuerte, como hidróxido de sodio (NaOH), a la solución tampón de bicarbonato.



$$NaOH + H_2CO_3 \rightarrow NaHCO_3 + H_2O$$

En este caso, el OH^- del NaOH se combina con H_2CO_3 para formar HCO_3^- adicional. Así, la base débil $NaHCO_3$ reemplaza la base fuerte NaOH. Al mismo tiempo, la concentración de H_2CO_3 disminuye (porque reacciona con NaOH), provocando más CO_2 para combinar con H_2O para reemplazar la H_2CO_3:



$$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow \uparrow HCO_3^- + H^+$$
$$\quad + NaOH \qquad\qquad + Na$$

El resultado neto, por lo tanto, es una tendencia para el CO_2 niveles en la sangre para disminuir, pero la disminución de CO_2 en la sangre inhibe la respiración y disminuye la tasa de CO_2 vencimiento. El aumento de HCO_3^- en sangre concentración que ocurre se compensa con el aumento de la excreción renal de HCO_3^-.

Dinámica cuantitativa del sistema tampón de bicarbonato

Todos los ácidos, incluido el H_2CO_3, están ionizados hasta cierto punto. A partir de consideraciones de balance de masa, las concentraciones de H^+ y HCO_3^- son proporcionales a la concentración de H_2CO_3:



$$H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$$

Para cualquier ácido, la concentración del ácido en relación con sus iones disociados se define por la *constante de disociación, K′*.

$$K' = \frac{H^+ \times HCO_3^-}{H_2CO_3} \quad (1)$$

Esta ecuación indica que en una H_2CO_3 solución, la cantidad de H libre+ es igual a

$$H^+ = K' \times \frac{H_2CO_3}{HCO_3^-} \quad (2)$$

La concentración de H no disociado$_2CO_3$ no se puede medir en solución porque se disocia rápidamente en CO_2 y H_2O o en H^+ y HCO_3^-. sin embargo, el CO_2 disuelto en la sangre es directamente proporcional a la cantidad de H no disociado$_2CO_3$. Por lo tanto, Ecuación 2 pueden ser reescrito de la siguiente manera:

$$H^+ = K \times \frac{CO_2}{HCO_3^-} \quad (3)$$

La constante de disociación (K) para Ecuación 3 es solo aproximadamente 1/400 de la constante de disociación (K′) de Ecuación 2 porque la relación de proporcionalidad entre H_2CO_3 y compañía$_2$ es 1: 400.

Ecuación 3 está escrito en términos de la cantidad total de CO_2 disuelto en solución. Sin embargo, la mayoría de los laboratorios clínicos miden el CO en sangre2 tensión (Pco2) en lugar de la cantidad real de CO_2. Afortunadamente, la cantidad de CO_2 en la sangre es una función lineal de Pco2 multiplicado por el coeficiente de solubilidad del CO_2; bajo fisi-
condiciones ecológicas, el coeficiente de solubilidad del CO_2 es 0,03 mmol / mm Hg a temperatura corporal. Esto significa que 0.03 milimoles de H_2CO_3 está presente en la sangre durante cada mm Hg Pco2 Medido. Por lo tanto,Ecuación 3 se puede reescribir como

$$H^+ = K \times \frac{(0{,}03 \times Pco)_2}{HCO_3} \quad (4)$$

Ecuación de Henderson-Hasselbalch. Como se discutió anteriormente, es costumbre expresar la H^+ concentración en unidades de pH en lugar de concentraciones reales. Recuerde que pH = −logH^+. La
constante de disociación (pK) se puede expresar de manera similar.

$$pK = -\log K$$

Por tanto, podemos expresar la H^+ concentración en Ecuación 4 en unidades de pH tomando el logaritmo negativo de esa ecuación, lo que arroja lo siguiente:

$$-\log H^+ = -\log pK - \log \frac{(0{,}03 \times Pco_2)}{HCO_3} \quad (5)$$

Por lo tanto,

$$pH = pK - \log \frac{(0{,}03 \times Pco_2)}{HCO_3^-} \quad (6)$$

En lugar de trabajar con un logaritmo negativo, podemos cambiar el signo del logaritmo e invertir el numerador y el denominador en el último término, usando la ley de logaritmo.
ritmos, para producir lo siguiente:

$$pH = pK + \log \frac{HCO_3^-}{(0{,}03 \times Pco_2)} \quad (7)$$

Para el sistema tampón de bicarbonato, el pK es 6.1 y Ecuación 7 se puede escribir de la siguiente manera:

$$pH = 6.1 + \log \frac{HCO_3}{0{,}03 \times Pco_2} \quad (8)$$

Ecuación 8 es la ecuación de Henderson-Hasselbalch y, con ella, se puede calcular el pH de una solución si el molar concentración de HCO_3^- y el Pco2 son conocidos.

De la ecuación de Henderson-Hasselbalch, parece ent que un aumento en HCO_3 la concentración causa el pH subir, cambiando el equilibrio ácido-base hacia la alcalosis. Un aumento de Pco2 hace que el pH disminuya, desplazando el equilibrio ácido-base hacia la acidosis.

La ecuación de Henderson-Hasselbalch, además de definir los determinantes de la regulación normal del pH y el equilibrio ácido-base en el líquido extracelular, proporciona información sobre el control fisiológico de la composición ácida y básica del líquido extracelular. Como se discutió lat-
er, *el HCO_3^- La concentración está regulada principalmente por la riñones, mientras que el Pco2 en el líquido extracelular está controlado por la frecuencia respiratoria.* Al aumentar la tasa de la respiración, los pulmones eliminan CO_2 del plasma y, al disminuir la respiración, los pulmones elevan la Pco2. Resultados fisiológicos normales de la homeostasis ácido-base de los esfuerzos coordinados tanto de los pulmones como de los riñones, y los trastornos acidobásicos ocurren cuando uno o ambos de estos mecanismos de control están alterados, alterando así ya sea el HCO_3^- concentración o Pco2 de extracelular líquido.

Cuando las alteraciones del equilibrio ácido-base resultan de un cambio primario en el HCO del líquido extracelular 3 concentra-
ción, se les conoce como *metabólico* trastornos acidobásicos. Por tanto, la acidosis causada por una disminución primaria de HCO_3^- la concentración se denomina *acidosis metabólica*, mientras que alca-
pérdida causada por un aumento primario de HCO_3^- concentra-
lación se llama *alcalosis metabólica*. Acidosis causada por una aumento de Pco2 se llama *acidosis respiratoria*, mientras que alcalosis causada por una disminución de Pco2 se denomina *alcalosis respiratoria*.

Curva de valoración del sistema de tampón de bicarbonato. Figura 31-1 muestra los cambios en el pH del líquido extracelular cuando la proporción de HCO_3 para co2 en el líquido extracelular es al-
tered. Cuando las concentraciones de estos dos componentes son iguales, la parte derecha deEcuación 8 se convierte en el logaritmo de 1, que es igual a 0. Por lo tanto, cuando los dos componentes del sistema tampón son iguales, el pH de la solución es el mismo que el pK (6.1) del sistema tampón de bicarbonato. Cuando se agrega base al sistema, parte de el CO disuelto2 se convierte en HCO_3^-, causando un aumento en la proporción de HCO_3^- para co2 y aumentando el pH, como se desprende de la ecuación de Henderson-Hasselbalch
ción. Cuando se agrega ácido, se amortigua con HCO_3^-, cuales luego se convierte en CO disuelto2, disminuyendo la relación de HCO_3^- para co2 y disminuir el pH del extracelular fluido lular.

Potencia de la solución amortiguadora determinada por la cantidad y las concentraciones relativas de los componentes de la solución amortiguadora. De la titulación curva en **Figura 31-1**, varios puntos son evidentes. Primero, el pH del sistema es el mismo que el pK cuando cada de los componentes (HCO_3^- y compañía2) constituye el 50% de la concentración total del sistema tampón. En segundo lugar, el sistema de amortiguación es más eficaz en la parte central de

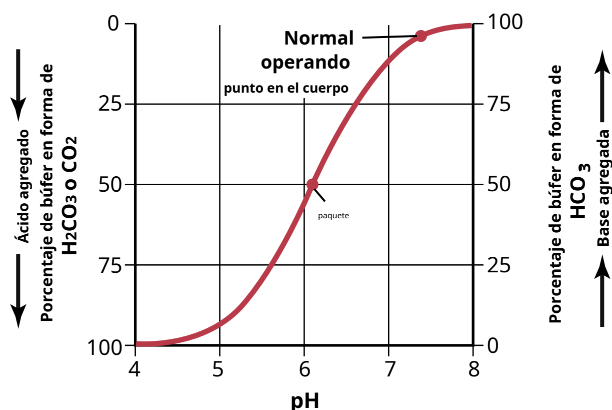


Figura 31-1. Curva de titulación para el sistema tampón de bicarbonato que muestra el pH del líquido extracelular cuando los porcentajes de tampón en el forma de HCO_3 y compañía2 (o H_2CO_3) están alterados.

la curva, donde el pH está cerca del pK del sistema. Este fenómeno significa que el cambio de pH para cualquier cantidad dada de ácido o base añadida al sistema es menor cuando el pH está cerca del pK del sistema. El sistema tampón sigue siendo razonablemente eficaz para 1,0 unidades de pH a cada lado del pK, que, para el sistema tampón de bicarbonato, se extiende desde un pH de aproximadamente 5,1 a 7,1 unidades. Más allá de estos límites, el poder amortiguador disminuye rápidamente. Y cuando todo el CO_2 se ha convertido en HCO_3^-, o cuando todos el HCO_3^- se ha convertido en CO_2, el sistema tiene no más poder amortiguador.

La concentración absoluta de los tampones también es un factor importante para determinar la potencia tampón de un sistema. Con concentraciones bajas de tampones, solo una pequeña cantidad de ácido o base agregada a la solución cambia el pH considerablemente.

El sistema tampón de bicarbonato es el más importante Tampón extracelular. De la curva de titulación que se muestra en Figura 31-1, uno no esperaría que el sistema tampón de bicarbonato fuera poderoso, por dos razones. Primero, el pH del líquido extracelular es de aproximadamente 7,4, mientras que el pK del sistema tampón de bicarbonato es 6,1, lo que significa que hay aproximadamente 20 veces más del sistema tampón de bicarbonato en el forma de HCO_3 como en forma de CO disuelto$_2$. Para esto Por lo tanto, este sistema opera en la parte de la curva de amortiguación donde la pendiente es baja y el poder de amortiguación es bajo. En segundo lugar, las concentraciones de los dos elementos del sistema de bicarbonato, CO_2 y HCO_3^-, no son altos.

A pesar de estas características, el sistema tampón de bicarbonato es el tampón extracelular más poderoso del cuerpo. Esta aparente paradoja se debe principalmente al hecho de que los dos elementos del sistema tampón, HCO_3^- y compañía$_2$, están regulados, respectivamente, por los riñones y los pulmones, como se explica más adelante. Como resultado de esta regulación, el pH del líquido extracelular puede ser controlado con precisión por el relativo tasa de eliminación y adición de HCO_3^- por los riñones y tasa de eliminación de CO_2 por los pulmones.

SISTEMA DE TAPÓN DE FOSFATO

Aunque el sistema tampón de fosfato no es un tampón de líquido extracelular importante, desempeña un papel importante en la tampón del líquido tubular renal y de los líquidos intracelulares.

Los principales elementos del sistema tampón de fosfato son H_2correos$_4$ y $HPO_4^=$. Cuando un ácido fuerte como el HCl añadido a una mezcla de estas dos sustancias, el hidrógeno es aceptado por la base HPO_4 y convertido a H_2correos$_4^-$:



HCl + Na_2HPO_4 → NaH_2correos$_4$ + NaCl

El resultado de esta reacción es que el ácido fuerte, HCl, se reemplaza por una cantidad adicional de un ácido débil, NaH_2correos$_4$, y se minimiza la disminución del pH.

Cuando se agrega una base fuerte, como NaOH, al sistema tampón, el OH^- está amortiguado por la H_2correos$_4$ formar cantidades adicionales de $HPO_4^=$ + H_2O:



NaOH + NaH_2correos$_4$ → N / A_2HPO_4 + H_2O

En este caso, una base fuerte, NaOH, se intercambia por una base débil, Na_2HPO_4, provocando sólo un ligero aumento del pH.

El sistema tampón de fosfato tiene un pK de 6,8, que no está lejos del pH normal de 7,4 en los fluidos corporales, permite que el sistema funcione cerca de su máximo poder tampón. Sin embargo, su concentración en el líquido extracelular es baja, solo alrededor del 8% de la concentración del tampón de bicarbonato. Por lo tanto, el poder amortiguador total del sistema de fosfato en el líquido extracelular es mucho menor que el del sistema amortiguador de bicarbonato.

En contraste con su papel menor como amortiguador extracelular, *el tampón de fosfato es especialmente importante en los fluidos tubulares de los riñones* por dos razones: (1) el fosfato generalmente se concentra mucho en los túbulos, aumentando así el poder amortiguador del sistema de fosfato; y (2) el fluido tubular normalmente tiene un pH considerablemente más bajo que el fluido extracelular, acercando el rango operativo del tampón al pK (6,8) del sistema.

El sistema de amortiguación de fosfato también es importante para amortiguar el líquido intracelular. porque la concentración de fosfato en este líquido es muchas veces mayor que en el líquido extracelular. Además, el pH del líquido intracelular es más bajo que el del líquido extracelular y, por lo tanto, suele estar más cerca del pK del sistema tampón de fosfato en comparación con el líquido extracelular.

LAS PROTEÍNAS SON IMPORTANTES AMORTIGUADORES INTRACELULARES

Las proteínas se encuentran entre los amortiguadores más abundantes del cuerpo debido a sus altas concentraciones, especialmente en las células. El pH de las células, aunque ligeramente más bajo que en el líquido extracelular, cambia aproximadamente en proporción a los cambios de pH del líquido extracelular. Hay una ligera difusión de H^+ y HCO_3^- mediante la membrana celular, aunque estos iones requieren varias horas para alcanzar el equilibrio con el líquido extracelular, excepto por el rápido equilibrio que se produce en el rojo células de sangre. CO_2, sin embargo, puede difundirse rápidamente a través de todas las membranas celulares. *Esta difusión de los elementos de el sistema tampón de bicarbonato hace que el pH en el líquido intracelular cambie cuando hay cambios en el pH extracelular.* Por esta razón, los sistemas tampón de las células ayudan a prevenir cambios en el pH del líquido extracelular, pero pueden tardar varias horas en alcanzar la máxima eficacia.

En el glóbulo rojo, la hemoglobina (Hb) es un tampón importante, de la siguiente manera:



H^+ +Media pensión ⇌ HHb

Aproximadamente del 60% al 70% de la amortiguación química total de los fluidos corporales se encuentra dentro de las células, y la mayor parte de esta amortiguación resulta de las proteínas intracelulares. Sin embargo, a excepción de los glóbulos rojos, la velocidad lenta a la que H^+ y HCO_3^- moverse a través de las membranas celulares a menudo retrasa la capacidad máxima de las proteínas intracelulares para amortiguar las anomalías acidobásicas extracelulares durante varias horas.

Además de la alta concentración de proteínas en las células, otro factor que contribuye a su poder amortiguador es el hecho de que los pK de muchos de estos sistemas de proteínas están bastante cerca del pH intracelular.

Principio isohídrico: todos los tampones en una solución común están en equilibrio con la misma H^+ Concentración

Hemos estado discutiendo los sistemas tampón como si operaran individualmente en los fluidos corporales. Sin embargo, todos trabajan juntos porque H^+ es común a las reacciones de todos estos sistemas. Por lo tanto, siempre que haya un cambio en H^+ concentración en el líquido extracelular, el equilibrio de todos los sistemas tampón cambia al mismo tiempo. Este fenómeno se llama *principio isohídrico* y está ilustrado por la siguiente fórmula baja:

$$H^+ = K_1 \times \frac{\text{DECIR AH}_1}{A_1} = K_2 \times \frac{\text{DECIR AH}_2}{A_2} = K_3 \times \frac{\text{DECIR AH}_3}{A_3}$$

K_1, K_2y K_3 son las constantes de disociación de tres respectivos ácidos — HA_1, HA_2, HA_3—Y A_1, A_2, A_3 son las concentraciones de los iones negativos libres que constituyen el bases de los tres sistemas tampón.

La implicación de este principio es que cualquier condición que cambie el equilibrio de uno de los sistemas de amortiguación también cambia el equilibrio de todos los demás porque los sistemas de amortiguación en realidad se amortiguan entre sí cambiando H^+ ida y vuelta entre ellos.

REGULACIÓN RESPIRATORIA DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

La segunda línea de defensa contra los disturbios ácido-base bances es el control del CO líquido extracelular$_2$ concentración por los pulmones. Un aumento de la ventilación elimina el CO_2 del líquido extracelular, que, por acción masiva, reduce El h$^+$ concentración. Por el contrario, disminución de la ventilación aumenta el CO_2 y H^+ concentraciones en el líquido extracelular.

CADUCIDAD PULMONAR DE CO_2 EQUILIBRES LA FORMACIÓN METABÓLICA DE CO_2

CO_2 se forma continuamente en el cuerpo por procesos metabólicos intracelulares. Una vez formado, se difunde desde las células en los fluidos intersticiales y la sangre, y la sangre que fluye la transporta a los pulmones, donde se difunde a los alvéolos y luego se transfiere a la atmósfera por ventilación pulmonar. Aproximadamente 1,2 mol / L de CO disuelto$_2$ se encuentra normalmente en el líquido extracelular, correspondiente a un Pco_2 de 40 mmHg.

Si la tasa de formación metabólica de CO_2 aumenta, el Pco_2 del líquido extracelular también aumenta. Por el contrario, una tasa metabólica disminuida reduce la Pco_2. Si aumenta la frecuencia de ventilación pulmonar, CO_2 está soplado fuera de los pulmones, y el Pco_2 en el líquido extracelular disminuye. Por tanto, los cambios en la ventilación pulmonar o la tasa de CO_2 La formación de los tejidos puede cambiar el líquido extracelular Pco_2.

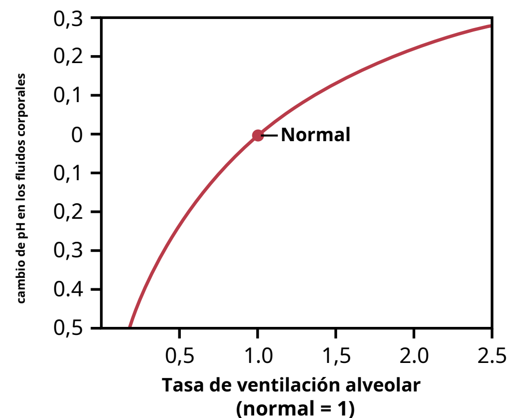


Figura 31-2. Cambio en el pH del líquido extracelular causado por un aumento o disminución de la tasa de ventilación alveolar, expresada como veces lo normal.

AUMENTAR LA VENTILACIÓN ALVEOLAR DISMINUYE EL FLUIDO EXTRACELULAR H^+ CONCENTRACIÓN Y AUMENTA EL PH

Si la formación metabólica de CO_2 permanece constante, el único otro factor que afecta a la Pco_2 en el líquido extracelular es la tasa de ventilación alveolar. Cuanto mayor sea el alveolar ventilación, menor es la Pco_2. Como se discutió anteriormente, cuando CO_2 la concentración aumenta, la H_2CO_3 concentración y H $^+$ La concentración también aumenta, por lo tanto, baja errar el pH del líquido extracelular.

Figura 31-2 muestra los cambios aproximados en el pH sanguíneo causados por el aumento o la disminución de la tasa de ventilación alveolar. Tenga en cuenta que el aumento de la ventilación alveolar a aproximadamente el doble de lo normal aumenta el pH del líquido extracelular en aproximadamente 0,23. Si el pH de los fluidos corporales es 7,40 con ventilación alveolar normal, duplicar la tasa de ventilación eleva el pH a aproximadamente 7,63. Por el contrario, una disminución de la ventilación alveolar a un cuarto de lo normal reduce el pH en 0,45. Es decir, si el pH es 7,4 en una ventilación alveolar normal, reducir la ventilación a un cuarto de lo normal reduce el pH a 6,95. Debido a que la tasa de ventilación alveolar puede cambiar notablemente, desde un mínimo de 0 hasta un máximo de 15 veces el valor normal, se puede comprender fácilmente cuánto puede cambiar el sistema respiratorio el pH de los fluidos corporales.

AUMENTÓ H^+ LA CONCENTRACIÓN ESTIMULA LA VENTILACIÓN ALVEOLAR

No solo la tasa de ventilación alveolar influye en H^+ concentración cambiando Pco_2 de los fluidos corporales, pero el H^+ La concentración afecta la tasa de ventilación alveolar. ción. Por lo tanto, Figura 31-3 muestra que la tasa de ventilación alveolar aumenta de cuatro a cinco veces lo normal a medida que el pH disminuye del valor normal de 7,4 al valor fuertemente ácido de 7,0. Por el contrario, un aumento del pH plasmático por encima de 7,4 provoca una disminución en la tasa de ventilación. El cambio en la tasa de ventilación por cambio de pH unitario es mucho mayor a niveles reducidos de pH (correspondiente a niveles elevados de H^+ concentración) en comparación con niveles elevados de pH. La razón de esto es que, como

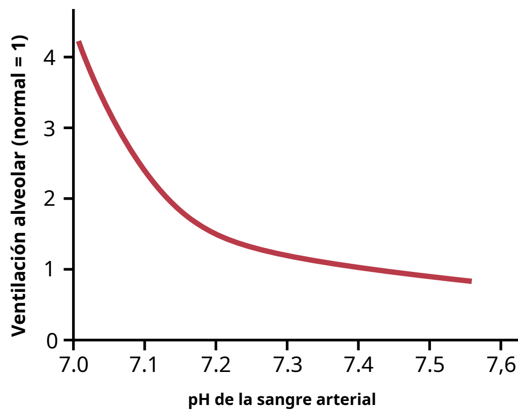


Figura 31-3. Efecto del pH sanguíneo sobre la tasa de ventilación alveolar.

La tasa de ventilación alveolar disminuye, como resultado de un aumento en el pH (disminución de H^+ concentración), la cantidad de oxígeno añadido a la sangre disminuye y la presión parcial de oxígeno (Po_2) en la sangre también disminuye, lo que estimula la tasa de ventilación. Por lo tanto, la compensación respiratoria La solución para un aumento del pH no es tan eficaz como la respuesta a una reducción marcada del pH.

Control de retroalimentación de H^+ Concentración por el sistema respiratorio. Porque aumentó H^+ La concentración estimula la respiración y debido a que el aumento de la ventilación alveolar disminuye el H^+ concentración, el sistema respiratorio actúa como un controlador de retroalimentación negativa típico de H^+ concentración:



Es decir, siempre que H^+ la concentración aumenta por encima de lo normal, se estimula el sistema respiratorio y aumenta la ventilación alveolar. Este mecanismo disminuye la Pco_2 en el líquido extracelular y reduce el H^+ concentración de regreso a la normalidad. Por el contrario, si H^+ la concentración cae por debajo de lo normal, el centro respiratorio se deprime, la ventilación alveolar disminuye y H^+ la concentración aumenta de nuevo a la normalidad. Aunque la alcalosis tiende a deprimir los centros respiratorios, la respuesta es generalmente menos robusta y menos predecible que la respuesta a la acidosis metabólica; la hipoxemia asociada con la ventilación alveolar reducida eventualmente activa quimiorreceptores sensibles al oxígeno que tienden a estimular la ventilación y limitan la compensación respiratoria de la alcalosis metabólica.

Eficiencia del control respiratorio de H^+ Concentración. El control respiratorio no puede devolver la H^+ la concentración vuelve a la normalidad cuando una alteración fuera del sistema respiratorio ha alterado el pH. Normalmente, el mecanismo respiratorio para controlar H^+ La concentración es aproximadamente 50% a 75% efectiva, correspondiente a una *ganancia de retroalimentación* de 1 a 3 para la acidosis metabólica. Es decir, si el pH se reduce repentinamente al agregar ácido al ex- líquido traza, y el pH cae de 7,4 a 7,0, el sistema respiratorio puede devolver el pH a un valor de aproximadamente 7,2 a 7,3. Esta respuesta ocurre dentro de los 3 a 12 minutos. Como se discutió anteriormente, las respuestas respiratorias a la alcalosis metabólica están limitadas por la hipoxemia asociada con la ventilación alveolar reducida.

Poder amortiguador del sistema respiratorio. *La regulación respiratoria del equilibrio ácido-base es un tipo fisiológico de sistema tampón* porque actúa rápidamente y mantiene la H^+ la concentración de cambiar demasiado hasta que los riñones que responden lentamente pueden eliminar el desequilibrio. En general, el poder amortiguador total del sistema respiratorio es de una a dos veces mayor que el poder amortiguador de todos los demás amortiguadores químicos en el líquido extracelular combinados. Es decir, normalmente se puede tamponar de una a dos veces más ácido o base mediante este mecanismo que mediante los tampones químicos.

El deterioro de la función pulmonar puede causar acidosis respiratoria. Hemos discutido hasta ahora el papel de la *normal* mecanismo respiratorio como medio de amortiguar los cambios en H^+ concentración. Sin embargo,*anomalías de la respiración* también puede causar cambios en H^+ concentración. Por ejemplo, un deterioro de la función pulmonar, como un enfisema severo, disminuye la capacidad del pulmones para eliminar CO_2, que provoca una acumulación de CO_2 en el líquido extracelular y una tendencia a *respir- acidosis atoria*. Además, la capacidad de responder a la acidosis metabólica se ve afectada porque la reducción compensatoria ciones en Pco_2 que normalmente ocurriría por medio de una mayor ventilación se reducen. En estas circunstancias En este caso, los riñones representan el único mecanismo fisiológico restante para devolver el pH a la normalidad después de que se haya producido el tamponamiento químico inicial en el líquido extracelular.

CONTROL RENAL DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

Los riñones controlan el equilibrio ácido-base excretando orina ácida o básica. La excreción de orina ácida reduce la cantidad de ácido en el líquido extracelular, mientras que la excreción de orina básica elimina la base del líquido extracelular.

El mecanismo general por el cual los riñones excretan orina ácida o básica es el siguiente. Grandes cantidades de HCO_3 se filtran continuamente en los túbulos y, si se excreta en la orina, elimine la base de la sangre. Grandes cantidades de H^+ también son secretadas en la luz tubular por las células epiteliales tubulares, eliminando así el ácido de la sangre. Si más H^+ se secreta que el HCO_3^- es fil- terado, habrá una pérdida neta de ácido del extracelular fluido lar. Por el contrario, si hay más HCO_3^- se filtra que H^+ es secretada, habrá una pérdida neta de base.

Cada día, el cuerpo produce alrededor de 80 mEq de ácidos no volátiles, principalmente a partir del metabolismo de las proteínas. Estos ácidos son llamados *No volátil* porque no son H_2CO_3 y,

por lo tanto, no puede ser excretado por los pulmones. El mecanismo principal para la eliminación de estos ácidos del cuerpo es la excreción renal. Los riñones también deben prevenir la pérdida de bicarbonato en la orina, una tarea que es cuantitativamente más importante que la excreción de ácidos no volátiles. Cada día, los riñones filtran alrededor de 4320 mEq de HCO_3^- (180 L / día × 24 mEq / L); en condiciones normales, casi todo esto se reabsorbe de los túbulos, conservando así el sistema tampón primario del líquido extracelular.

Como se comenta más adelante, tanto la reabsorción de HCO_3^- y excreción de H^+ se logran a través del programa ceso de H^+ secreción por los túbulos. Porque HCO_3^- debe reaccionar con una H secretada+ para formar H_2CO_3 antes de que pueda ser reabsorbido, 4320 mEq de H^+ debe ser secretado cada día solo para reabsorber el HCO filtrado $_3^-$. Luego, un adicional 80 mEq de H^+ deben secretarse para librar al cuerpo de los ácidos no volátiles producidos cada día para un total de 4400 mEq de H^+ secretada en el líquido tubular cada día.

Cuando hay una reducción en el líquido extracelular H^+ concentración (alcalosis), los riñones generalmente secretan menos H^+ y no reabsorbe todo el HCO filtrado $_3^-$, aumentando así ing la excreción de HCO_3. Porque HCO_3^- normalmente búfer fers H^+ en el líquido extracelular, esta pérdida de HCO_3^- es el lo mismo que agregar una H^+ al líquido extracelular. Por lo tanto, en alcalosis, la eliminación de HCO_3^- eleva el extracelular fluido H^+ concentración de regreso a la normalidad.

En la acidosis, los riñones secretan H adicional+ y hacer no excreta HCO_3 en la orina, pero reabsorber toda la filtered HCO_3 y producir nuevo HCO_3^-, que se agrega de vuelta al líquido extracelular. Esta acción reduce el líquido extracelular H^+ concentración de regreso a la normalidad.

Por lo tanto, los riñones regulan el líquido extracelular H^+ concentración a través de tres mecanismos fundamentales: (1) secreción de H^+; (2) reabsorción de HCO filtrado $_3^-$; y (3) producción de nuevo HCO_3^-. Todos estos procesos se cumplen realizados a través de los mismos mecanismos básicos, como se analiza en las próximas secciones.

SECRECIÓN DE H^+ Y REABSORCION DE HCO_3 POR LOS TUBULOS RENALES

Secreción de iones de hidrógeno y HCO_3^- la reabsorción ocurre en prácticamente todas las partes de los túbulos excepto las ramas delgadas descendentes y ascendentes del asa de Henle. **Figura 31-4.** resume HCO_3^- reabsorción a lo largo del túbulo. Guardar en cuenta que para *cada HCO_3 reabsorbido, una H^+ debe ser secretado.*

Aproximadamente del 80% al 90% del HCO_3^- reabsorción (y H^+ secreción) se produce en el túbulo proximal, por lo que sólo una pequeña cantidad de HCO_3 fluye hacia los túbulos distales y conductos colectores. En el grueso bucle ascendente de Henle, otro 10% del HCO filtrado $_3^-$ se reabsorbe, y el resto de la reabsorción tiene lugar en los túbulos distales y los conductos colectores. Como se discutió anteriormente, el mecanismo por el cual HCO_3 se reabsorbe también implica secreción tubular de H^+, pero diferentes segmentos tubulares realizan esta tarea de manera diferente.

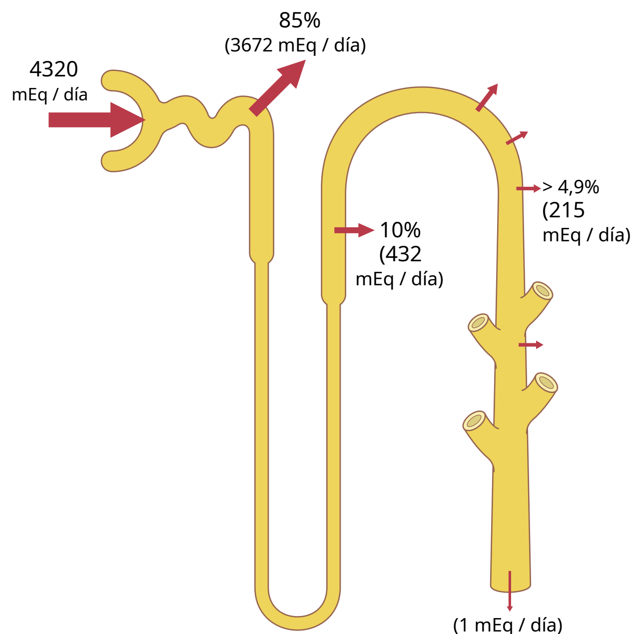


Figura 31-4. Reabsorción de HCO_3^- en diferentes segmentos de la túbulo renal. Los porcentajes de la carga filtrada de HCO_3^- absorbido por los distintos segmentos tubulares, así como el número de miliequivalentes reabsorbidos por día en condiciones normales.

H^+ SECRETADO POR TRANSPORTE ACTIVO SECUNDARIO EN SEGMENTOS TUBULARES TEMPRANOS

Las células epiteliales del túbulo proximal, el segmento grueso del asa ascendente de Henle y el túbulo distal temprano secretan H^+ en el fluido tubular por contratransporte de hidrógeno-sodio, como se muestra en **Figura 31-5.**. Esta secreción activa secundaria de H^+ se acopla con el transporte de Na^+ en la célula en la membrana luminal por el *proteína intercambiadora de sodio-hidrógeno*, y la energía para H^+ La secreción contra un gradiente de concentración se deriva del gradiente de sodio que favorece al Na^+ movimiento en la celda. Este gradiente es establecido por la adenosina trifosfatasa de sodio-potasio (Na^+-K^+ ATPasa) en la membrana basolateral. Aproximadamente el 95% del bicarbonato se reabsorbe de esta manera, lo que requiere aproximadamente 4000 mEq de H^+ para ser secretado cada día por los túbulos. Este mecanismo, sin embargo, puede establecer un pH mínimo de sólo alrededor de 6,7; el líquido tubular se vuelve muy ácido solo en los túbulos colectores y los conductos colectores, que pueden establecer un pH de la orina tan bajo como aproximadamente 4,5.

Figura 31-5. muestra cómo el proceso de H^+ secreción logra HCO_3^- reabsorción. El proceso secretor comienza cuando CO_2 se difunde en las células tubulares o se forma por metabolismo en las células epiteliales tubulares. Bajo la influencia de la enzima. *anhídrido carbónico*, CO_2, combina con H_2O para formar H_2CO_3, que disocia en HCO_3^- y H^+. El h+ es secretado por el celular en el lumen tubular por contratransporte de sodio-hidrógeno. Es decir, cuando Na^+ se mueve desde el lumen del túbulo al interior de la célula, primero se combina con un

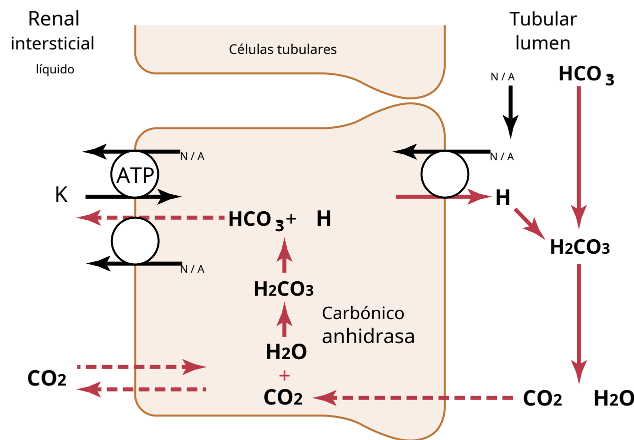


Figura 31-5. Se muestran los mecanismos celulares para lo siguiente: (1) secreción activa de H^+ en el túbulo renal; (2) reabsorción tubular de HCO_3^- por combinación con H^+ para formar H_2CO_3, que se disocia para formar CO_2 y H_2O; y (3) Na^+ reabsorción a cambio de H^+ secretado. Este patrón de H^+ la secreción ocurre en el túbulo proximal, segmento ascendente grueso del asa de Henle y túbulo distal temprano.

proteína transportadora en el borde luminal de la membrana celular; al mismo tiempo, una H^+ en el interior de las células se combina con la proteína transportadora. Entonces un$^+$ se mueve dentro de la célula por un gradiente de concentración que ha sido establecido por el Na^+-K^+ Bomba de ATPasa en la membrana basolateral. El gradiente de Na^+ el movimiento dentro de la célula proporciona la energía para mover H^+ en la dirección opuesta desde el interior de la celda hasta el lumen tubular.

El HCO_3^- generado en la celda (cuando H^+ disocia desde H_2CO_3) luego se mueve cuesta abajo a través de la membrana basolateral, hacia el líquido intersticial renal y peritubular sangre capilar. El resultado neto es que para cada H^+ secretado en el lumen tubular, un HCO_3^- entra en la sangre.

HCO FILTRADO$_3^-$ ES REABSORBIDO POR INTERACCIÓN CON H^+ EN LOS TUBULOS

Los iones de bicarbonato no penetran fácilmente en la membrana luminal. branas de las células tubulares renales; por lo tanto, HCO_3^- es decir filtrado por el glomérulo no puede ser reabsorbido directamente. En cambio, HCO_3^- es reabsorbido por un proceso especial en el que primero se combina con H^+ para formar H_2CO_3, que eventualmente se convierte en CO_2 y H_2O, como se muestra en **Figura 31-5.**.

Esta reabsorción de HCO_3^- se inicia por una reacción en los túbulos entre HCO_3^- filtrado en el glomérulo y H^+ secretada por las células tubulares. El h_2CO_3 formado luego se disocia en CO_2 y H_2O. El CO_2 puede moverse fácilmente a través de la membrana tubular; por lo tanto, instantáneamente se difunde en la célula tubular, donde se recombina con H_2O, bajo la influencia de la anhidrasa carbónica, para generar erate una nueva H_2CO_3 molécula. Esta H_2CO_3 se disocia a forma HCO_3^- y H^+; el HCO_3^- luego se difunde a través de la membrana basolateral en el líquido intersticial y se recoge en la sangre capilar peritubular. La trans- puerto de HCO_3 a través de la membrana basolateral se facilita tated por dos mecanismos: (1) Na^+-HCO_3^- co-transporte en los túbulos proximales; y (2) Cl^--HCO_3^- intercambio en los segmentos tardíos del túbulo proximal, el asa ascendente gruesa de Henle y los túbulos y conductos colectores.

Por lo tanto, cada vez que una H^+ se forma en el epitelio tubular células, un HCO_3^- también se forma y se libera de nuevo en el sangre. El efecto neto de estas reacciones es la "reabsorción". de HCO_3 de los túbulos, aunque el HCO_3^- ese En realidad, el líquido extracelular no es el mismo que se filtra en los túbulos. La reabsorción de filtrado HCO_3 no resulta en la secreción neta de H^+ porque la H secretada$^+$ se combina con el HCO filtrado $_3^-$ y es por lo tanto, no se excreta.

HCO_3^- Se titula contra H^+ en los túbulos. Bajo nor- condiciones mal, la tasa de tubular H^+ la secreción se trata de 4400 mEq / día y la tasa de filtración por HCO_3 es sobre 4320mEq / día. Por tanto, las cantidades de estos dos iones que entran en los túbulos son casi iguales y se combinan con entre sí para formar CO_2 y H_2O. Por tanto, se dice que HCO_3 y H^+ normalmente se "titulan" entre sí en los túbulos.

El proceso de titulación no es del todo exacto porque suele haber un ligero exceso de H^+ en los túbulos para ser excretados en la orina. Este exceso de H^+ (≈80 mEq / día) libera al cuerpo de los ácidos no volátiles producidos por el metabolismo. Como se discutirá más adelante, la mayor parte de este H^+ no se excreta como H libre$^+$ pero está en combinación con otros tampones urinarios, especialmente fosfato y amoníaco.

Cuando hay exceso de HCO_3^- sobre H^+ en la orina como ocurre en la alcalosis metabólica, el exceso de HCO_3^- pueden- no ser reabsorbido. Por tanto, el exceso de HCO_3^- se deja en los túbulos y finalmente se excreta en la orina, lo que ayuda a corregir la alcalosis metabólica.

En la acidosis, hay exceso de H^+ relativo al HCO_3, caus- ing reabsorción completa del HCO_3^-; el exceso de H^+ pasa a la orina en combinación con tampones urinarios, especialmente fosfato y amoníaco, y finalmente se excreta en forma de sales. Así, el mecanismo básico por el cual los riñones corrigen la acidosis o alcalosis es una titulación incompleta. ción de H^+ contra HCO_3, dejando pasar uno u otro en la orina y se eliminan del líquido extracelular.

SECRECIÓN ACTIVA PRIMARIA DE H^+ EN LAS CÉLULAS INTERCALADAS DE TÚBULOS DISTALES TARDÍOS Y COLECTORES

Comenzando en los túbulos distales tardíos y continuando por el resto del sistema tubular, el epitelio tubular secreta H^+ por *transporte activo primario*. Las características de este transporte son diferentes de las discutidas para el túbulo proximal, asa de Henle y túbulo distal temprano.

El mecanismo de H activo primario$^+$ la secreción se discutió en Capitulo 28 y se muestra en **Figura 31-6.**. Ocurre en la membrana luminal de la célula tubular, donde H^+ es transportado directamente por proteínas específicas, un *ATPasa transportadora de hidrógeno* y un *transportador de hidrógeno-potasio-ATPasa*. La energía necesaria para bombear el H^+ se deriva de la descomposición del ATP en difosfato de adenosina.

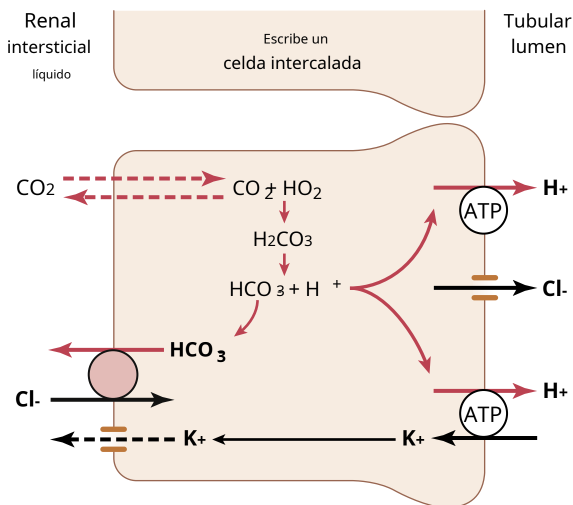


Figura 31-6. Secreción activa de H^+ a través de la membrana luminal de las células epiteliales intercaladas tipo A de los túbulos colectores y distales tardíos. Las células de tipo A contienen hidrógeno-adenosina trifosfatasa (ATPasa) e hidrógeno-potasio-ATPasa en la membrana luminal y secretan H^+ mientras reabsorbe HCO_3^- y K^+ en acidosis. Nota ese HCO_3^- se reabsorbe por cada H^+ secreto ted, y un Cl^- es secretado pasivamente junto con H^+.

Secreción activa primaria de H^+ ocurre en tipos especiales de células llamadas *typeAintercalated celdas* del túbulo distal posterior y en los túbulos colectores. Secreción de iones de hidrógeno en estos las células se logran en dos pasos: (1) el CO_2 disuelto en esto la celda se combina con H_2O para formar H_2CO_3; y (2) la H_2CO_3 luego se disocia en HCO_3^-, que se reabsorbe en el sangre, más H^+, que se secreta en el túbulo por medio de la hidrógeno-ATPasa y la hidrógeno-potasio-ATPasa transportadores. Para cada H^+ secretado, un HCO_3^- se reabsorbe, similar al proceso en los túbulos proximales. La principal diferencia es que H^+se mueve a través de la membrana luminal por un activo H^+ bombear en lugar de contratransporte, como ocurre en las primeras partes de la nefrona.

Aunque la secreción de H^+ en el túbulo distal tardío y los túbulos colectores representan solo alrededor del 5% del total de H^+ secretado, este mecanismo es importante en la formación de orina máximamente ácida. En los túbulos proximales, H^+ La concentración se puede aumentar sólo de tres a cuatro veces y el pH del fluido tubular se puede reducir a sólo 6,7, aunque grandes *cantidades* de H^+ son secretadas por este segmento de nefrona. Sin embargo, H^+ la concentración se puede incrementar hasta 900 veces en los túbulos colectores. Este mecanismo disminuye el pH del líquido tubular a aproximadamente 4,5, que es el límite inferior de pH que se puede alcanzar en los riñones normales.

COMBINACIÓN DE EXCESO H^+ CON TAPONES DE FOSFATO Y AMONÍACO EN EL TÚBULO GENERAN UN "NUEVO" HCO_3^-

Cuando H^+ se secreta en exceso del HCO_3^- filtrado en el fluido tubular, sólo una pequeña parte del exceso de H^+ puede excretarse en forma iónica (H^+) en la orina. Esto se debe a que el pH mínimo de la orina es de aproximadamente 4.5, correspondiente a un H^+ concentración de $10^{-4,5}$ mEq / L o 0,03 mEq / L. Por lo tanto, por cada litro de orina formado, un máximo de solo alrededor de 0.03 mEq de H libre+ puede ser excretado. Para excretar los 80 mEq de ácido no volátil formado por metabolismo cada día, se tendrían que excretar alrededor de 2667 litros de orina si el H^+ permaneció libre en solución.

La excreción de grandes cantidades de H^+ (en ocasiones hasta 500 mEq / día) en la orina se logra principalmente mediante la combinación de H^+ con tampones en el fluido tubular. Los tampones más importantes son el tampón fosfato y el tampón amoniaco. Otros sistemas tampón débiles, como el urato y el citrato, son mucho menos importantes.

Cuando H^+ se titula en el fluido tubular con HCO_3^-, esto conduce a la reabsorción de un HCO_3^- por cada H^+ secretado, como se discutió anteriormente. Sin embargo, cuando hay exceso de H^+ en el fluido tubular, se combina con tampones distintos al HCO_3^-, y esto conduce a la generación de nuevos HCO_3^- que también puede entrar en la sangre. Por lo tanto, cuando hay es exceso de H^+ en el líquido extracelular, los riñones no solo reabsorbe todo el HCO_3^- filtrado pero también generar nuevo HCO_3^-, lo que ayuda a reponer el HCO_3^- perdió del líquido extracelular en la acidosis. En las siguientes dos secciones, discutimos los mecanismos por los cuales los tampones de fosfato y amoníaco contribuyen a la generación de nuevo HCO_3^-.

EL SISTEMA DE AMORTIGUADOR DE FOSFATO LLEVA UN EXCESO DE H^+ EN LA ORINA Y GENERA NUEVO HCO_3^-

El sistema de tampón de fosfato está compuesto de HPO_4. Ambos se concentran en el líquido tubular porque normalmente el agua se reabsorbe en mayor medida que el fosfato por los túbulos renales. Por lo tanto, aunque el fosfato no es un tampón de líquido extracelular importante, es mucho más eficaz como tampón en el líquido tubular.

Otro factor que hace que el fosfato sea importante como tampón tubular es el hecho de que el pK de este sistema es de aproximadamente 6.8. En condiciones normales, la orina es ligeramente ácida y el pH de la orina está cerca del pK del sistema tampón de fosfato. Por lo tanto, en los túbulos, el sistema tampón de fosfato normalmente funciona cerca de su rango de pH más efectivo.

Figura 31-7. muestra la secuencia de eventos por la cual H^+ se excreta en combinación con tampón fosfato y el mecanismo por el cual nuevo HCO_3 se agrega a la sangre. El proceso de H^+ la secreción en los túbulos es la misma como se describió anteriormente. Siempre que haya un exceso de HCO_3 en el fluido tubular, la mayor parte del H secretado+ combina con HCO_3. Sin embargo, una vez que todo el HCO_3 ha sido reabsorbido y ya no está disponible para combinar con H^+, cualquier exceso de H^+ se puede combinar con HPO_4 y otros tubu-tampones lar. Después de la H^+ se combina con $HPO_4^=$ formar H_2correos$_4$, puede excretarse como sal de sodio (NaH_2correos$_4$), llevando consigo el exceso de H^+.

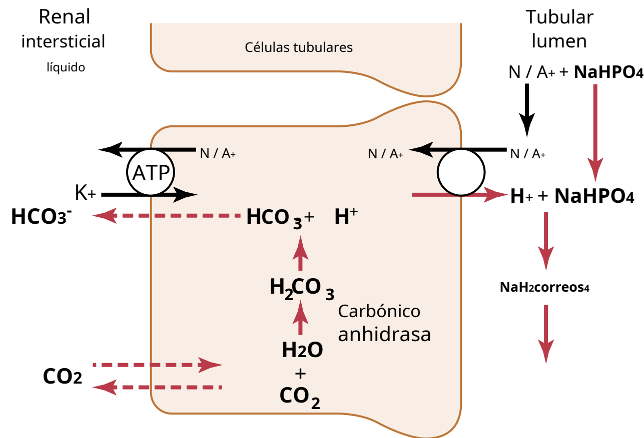


Figura 31-7. Amortiguación de H secretado+ por fosfato filtrado (NaH-correos4). Tenga en cuenta que una nueva HCO3 se devuelve a la sangre por cada NaH-correos4 que reacciona con una H secretada+.

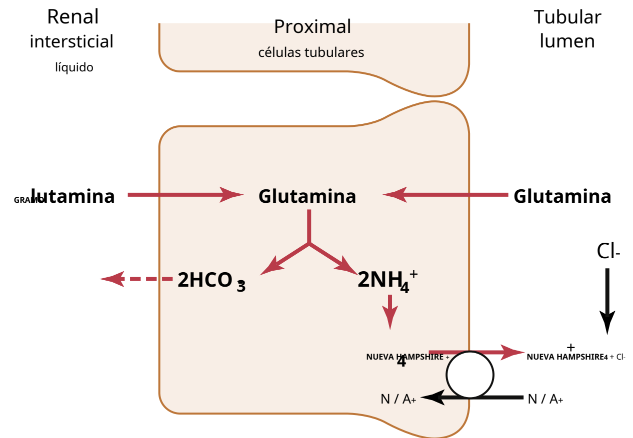


Figura 31-8. Producción y secreción de ion amonio (NH +4) por células tubulares proximales. La glutamina se metaboliza en la célula, produciendo NUEVA HAMPSHIRE4 y HCO -3. El NH4 es secretada en el lumen por un Na+-NUEVA HAMPSHIRE + 4 intercambiador. Por cada molécula de glutamina metabolizada, dos NH+4 están producido y secretado, y dos HCO -3 se devuelven a la sangre.

Hay una diferencia importante en esta secuencia de H+ excreción de lo discutido anteriormente. En esto caso, el HCO -3 que se genera en la celda tubular y entra en la sangre peritubular representa una ganancia neta de HCO 3 por la sangre, en lugar de simplemente un reemplazo de HCO filtrado3-. *Por lo tanto, siempre que una H+ secretado en el lumen tubular se combina con un tampón que no sea HCO3, el efecto neto es la adición de un nuevo HCO -3 para la sangre*. Este proceso demuestra uno de los mecanismos mediante los cuales los riñones pueden reponer las reservas de líquido extracelular de HCO.- 3.

En condiciones normales, gran parte del fosfato filtrado se reabsorbe y solo se dispone de 30 a 40 mEq / día para tamponar H +. Por lo tanto, gran parte de la amortiguación del exceso de H+ en el líquido tubular en la acidosis se produce a través del sistema tampón de amoníaco.

EXCRECIÓN DE EXCESO H+ Y GENERACIÓN DE NUEVO HCO3 POR SISTEMA DE AMONÍACO

Un segundo sistema tampón en el fluido tubular que es incluso más importante cuantitativamente que el tampón fosfato El sistema está compuesto de amoníaco (NH3) y la munición ion de nio (NH 4+). El ion amonio se sintetiza a partir de glutamina, que proviene principalmente del metabolismo de los aminoácidos en el hígado. La glutamina que llega a los riñones se transporta a las células epiteliales de los túbulos proximales, la rama ascendente gruesa del asa de Henle y los túbulos distales (**Figura 31-8.**). Una vez dentro de la célula, cada molécula de glutamina se metaboliza en una serie de reacciones ciones para formar finalmente dos NH4 y dos HCO -3. los NUEVA HAMPSHIRE4 se secreta en el lumen tubular por un contra-mecanismo de transporte a cambio de sodio, que es reabsorbido. El HCO3 se transporta a través del basolat-membrana eral, junto con el Na reabsorbido+, en el líquido intersticial y es captado por los capilares peritubulares. Así, por cada molécula de glutamina metabolizada en los túbulos proximales, dos NH + 4 son secretadas en el

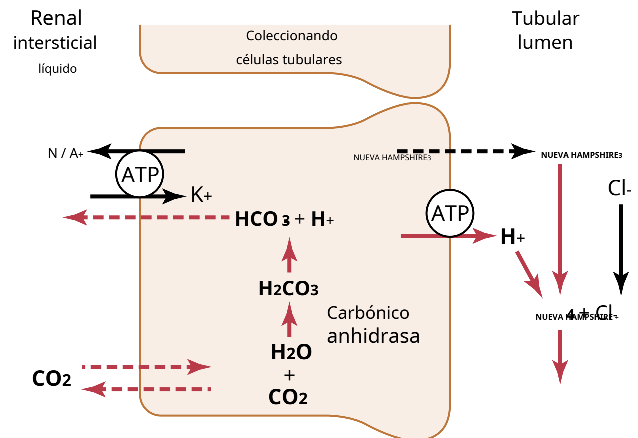


Figura 31-9. Amortiguación de H+ secreción por amoniaco (NH3) en la col-túbulos de lectura. NUEVA HAMPSHIRE3 se difunde en la luz tubular, donde reacciona con H secretado+ para formar NH +4, que luego se excreta. Para cada NH+ 4 excretado, un nuevo HCO -3 se forma en las células tubulares y regresa a la sangre.

orina y dos HCO -3 se reabsorben en la sangre. *los HCO3 generado por este proceso constituye nuevo HCO -3.*

En los túbulos colectores, la adición de NH + 4 al Los fluidos tubulares se producen a través de un mecanismo diferente (**Figura 31-9.**). Aquí, H+ es secretado activamente por el tubular membrana en el lumen, donde se combina con NH3 formar NH 4+, que luego se excreta. Los conductos colectores son permeables al NH3, que puede difundirse fácilmente en el lumen tubular. Sin embargo, la membrana luminal de este parte de los túbulos es mucho menos permeable al NH +4; allí-antes, una vez que la H+ ha reaccionado con NH3 formar NH + 4, los NUEVA HAMPSHIRE4 queda atrapado en la luz tubular y se elimina en la orina. *Para cada NH +4 excretado, un nuevo HCO 3 es gen-atado y agregado a la sangre.*

La acidosis crónica aumenta el NH +4 Excreción. Uno de Las características más importantes del sistema tampón de amonio amoniaco renal es que está sujeto a

control. Un aumento en el líquido extracelular H^+ La concentración estimula el metabolismo renal de la glutamina y, por lo tanto, Por tanto, aumenta la formación de NH_4^+ y nuevo HCO_3^- ser utilizado en H^+ amortiguación; una disminución en H^+ la concentración tiene el efecto contrario.

Debajo *condiciones normales*, la cantidad de H^+ eliminado por el sistema tampón de amoníaco representa aproximadamente el 50% de el ácido excretado y el 50% del nuevo HCO_3^- generado por los riñones. Sin embargo, con *acidosis crónica*, la tasa de NUEVA HAMPSHIRE $_4^+$ la excreción puede aumentar hasta 500 mEq / día. *Por tanto, con la acidosis crónica, el mecanismo dominante para la eliminación de ácido es la excreción de NH_4^+.* Este proceso también proporciona el mecanismo más importante para generar nuevo bicarbonato durante la acidosis crónica.

CUANTIFICACIÓN DE LA EXCRECIÓN A BASE DE ÁCIDO RENAL

Con base en los principios discutidos anteriormente, podemos cuantificar la excreción neta de ácido de los riñones o la adición o eliminación neta. nación de HCO_3^- de la sangre de la siguiente manera.

Excreción de bicarbonato se calcula como tasa de flujo de orina multiplicado por el HCO urinario $_3^-$ concentración e indi- Indica la rapidez con la que los riñones eliminan el HCO. $_3^-$ de la sangre, que es lo mismo que añadir una H^+ a la sangre. En alcalosis, la pérdida de HCO $_3^-$ ayuda a devolver el pH plasmático hacia lo normal.

La cantidad de HCO nuevo $_3^-$ contribuido a la sangre a cualquier momento dado es igual a la cantidad de H^+ secretada que termina en la luz tubular con tampones urinarios sin bicarbonato. Como se discutió anteriormente, las fuentes primarias de los tampones urinarios sin bicarbonato son NH_4^+ y fos- phate. Por lo tanto, parte de la HCO_3^- añadido a la sangre (y H^+ excretado por NH_4^+) se calcula midiendo NUEVA HAMPSHIRE $_4^+$ excreción (tasa de flujo de orina multiplicada por orina NUEVA HAMPSHIRE $_4^+$ concentración).

El resto del no bicarbonato, no NH_4^+ buf- fer excretado en la orina se mide determinando un valor conocido como *ácido titulable*. La cantidad de ácido titulable en la orina se mide titulando la orina con una base fuerte, como NaOH, a un pH de 7,4, el pH del plasma normal y el pH del filtrado glomerular. Esta titulación revierte los eventos que ocurrieron en la luz tubular cuando el líquido tubular fue titulado por H secretado$^+$. Por lo tanto, el número de miliequivalentes de NaOH necesarios para devolver el pH urinario a 7,4 es igual al número de miliequivalentes de H^+ añadido al fluido tubular que se combinó con fosfato y otros tampones orgánicos. La medición de ácido titulable no incluye H^+ en asociación con NH_4^+ porque el pK del amoniaco- La reacción de amonio es 9.2, y la titulación con NaOH a un pH de 7.4 no elimina el H^+ de NH_4^+.

Por lo tanto, la *excreción neta de ácido* por los riñones se puede evaluar de la siguiente manera:

Excreción neta de ácido = NH_4^+ excreción + Urinario ácido-HCO titulable $_3^-$ excreción

La razón por la que restamos HCO $_3^-$ excreción es que la pérdida de HCO_3^- es lo mismo que la adición de H^+ a la sangre. Para mantener el equilibrio ácido-base, la excreción neta de ácido debe ser igual a la producción de ácido no volátil en el cuerpo.

En la acidosis, la excreción neta de ácido aumenta notablemente, especialmente debido al aumento de NH_4^+ excreción, por lo tanto eliminar el ácido de la sangre. La excreción neta de ácido también es igual a la tasa de HCO neto $_3^-$ Además de la sangre. *Allí- Por lo tanto, en la acidosis, hay una adición neta de HCO $_3^-$ de regreso la sangre como mas NH_4^+ y el ácido titulable urinario son excretado.*

En alcalosis, ácido titulable y NH_4^+ caída de excreción a 0, mientras que HCO_3^- aumenta la excreción. *Por lo tanto, en alca- losis, hay una secreción de ácido neta negativa,* lo que significa que hay una pérdida neta de HCO_3 de la sangre, que es lo mismo que sumar H^+ a la sangre, y que no hay nueva HCO_3 es generado por los riñones.

REGULACIÓN DEL TUBULAR RENAL H^+ SECRECIÓN

Como se discutió anteriormente, H^+ secreción por los epítetos tubulares lium es necesario para HCO $_3^-$ reabsorción y generación de nuevo HCO_3^- asociado con la formación de ácido titulable. Por lo tanto, la tasa de H^+ la secreción debe regularse cuidadosamente para que los riñones desempeñen eficazmente sus funciones en la homeostasis ácido-base. En condiciones normales, los túbulos renales deben secretar al menos suficiente H^+ para reabsorber casi todo el HCO_3 que se filtra, y hay debe ser suficiente H^+ sobrante para ser excretado como titulable ácido o NH_4^+ para librar el cuerpo de los ácidos no volátiles derivado cada día del metabolismo.

En alcalosis, la secreción tubular de H^+ se reduce a un nivel que es demasiado bajo para lograr un HCO completo $_3^-$ reabsorber ción, lo que permite a los riñones aumentar el HCO $_3^-$ excreción. El ácido titulable y el amoníaco no se excretan en la alcalosis porque no hay exceso de H^+ disponible para combinar con tampones sin bicarbonato; por lo tanto, no hay nuevo HCO$_3^-$ es añadido a la sangre en alcalosis.

Durante la acidosis, el tubular H^+ aumenta la secreción suficientemente para reabsorber todo el HCO filtrado $_3^-$, con suficiente H^+ sobrante para excretar grandes cantidades de NH_4^+ y ácido titulable, contribuyendo así en grandes cantidades de nuevo HCO_3 al líquido extracelular corporal total. *los estímulos más importantes para aumentar H^+ secreción por el túbulos en la acidosis son los siguientes: (1) un aumento en Pco_2 del líquido extracelular en la acidosis respiratoria; y 2) un aumento de H^+ concentración del líquido extracelular (disminución del pH) en la acidosis respiratoria o metabólica.*

Las células tubulares responden directamente a un aumento de Pco_2 de la sangre, como en la acidosis respiratoria, con un aumento en la tasa de H^+ secreción, como sigue. los aumento de Pco_2 eleva el Pco_2 de las células tubulares, provocando un aumento de la formación de H^+ en las células tubulares, que a su vez estimula la secreción de H^+. El segundo factor que estimula H^+ la secreción es un aumento en el líquido extracelular H^+ concentración (disminución del pH).

Cuadro 31-2 Factores plasmáticos o del líquido extracelular que aumentan o disminuyen H^+ Secreción y HCO_3^- Reabsorción por los túbulos renales

Incrementar H^+ Secreción y HCO_3 Reabsorción	Disminuir H^+ Secreción y HCO_3 Reabsorción
↑PAG_{co2}	↓PAG_{co2}
↑H^+, ↓HCO_3	↓H^+, ↑HCO_3
↓Volumen de líquido extracelular	↑Volumen de líquido extracelular
↑Angiotensina II	↓Angiotensina II
↑Aldosterona	↓Aldosterona
Hipopotasemia	Hiperpotasemia

Un factor especial que puede aumentar H^+ La secreción bajo algunas condiciones fisiopatológicas es una secreción excesiva de aldosterona. La aldosterona estimula la secreción de H^+ por células intercaladas tipo A de los túbulos y conductos colectores. Por lo tanto, la secreción excesiva de aldosterona, como en las personas con síndrome de Conn, aumenta la secreción de H^+ en el fluido tubular y, en consecuencia, aumenta la cantidad de HCO_3 añadido de nuevo a la sangre. Esta acción suele provocar alcalosis en pacientes con secreción excesiva de aldosterona.

Las células tubulares generalmente responden a una disminución de H^+ concentración (alcalosis) mediante la reducción de H^+ secreción. La disminución de H^+ la secreción resulta de la disminución de la extracelular Pco_2, como en la alcalosis respiratoria, o por una disminución de H^+ concentración, como en las vías respiratoria y metabólica alcalosis.

Cuadro 31-2 resume los principales factores que influyen ence H^+ secreción y HCO_3^- reabsorción. Algunos de estos factores no están directamente relacionados con la regulación del equilibrio ácido-base. Por ejemplo, H^+ la secreción está acoplada a Na^+ reabsorción por el Na^+-H^+ intercambiador en el túbulo proximal y el asa ascendente gruesa de Henle. Por tanto, los factores que estimulan el Na^+ La reabsorción, como la disminución del volumen de líquido extracelular y el aumento de angiotensina II (Ang II), también puede aumentar secundariamente la H^+ secreción y HCO_3^- reabsorción.

La depleción del volumen de líquido extracelular estimula la reabsorción de sodio por los túbulos renales y aumenta H^+ secreción y HCO_3^- reabsorción a través de múltiples mecanismos, incluidos los siguientes: (1) aumento de los niveles de Ang II, que estimulan directamente la actividad del Na^+- H^+ intercambiador en los túbulos renales; y (2) aumento de los niveles de aldosterona, que estimulan el H^+ secreción por las células intercaladas de los túbulos colectores corticales. Por lo tanto, la depleción del volumen de líquido extracelular tiende a causar alcalosis debido al exceso de H^+ secreción y HCO_3 reabsorción.

Los cambios en la concentración plasmática de potasio también pueden influir en el H^+ secreción, con hipopotasemia estimulante e hiperpotasemia inhibiendo H^+ secreción en el túbulo proximal. La disminución de la concentración plasmática de potasio tiende a aumentar el H^+ concentración en las células tubulares renales. Esto, a su vez, estimula H^+ secreción y HCO_3 reabsorción y conduce a alcalosis. Hyperkalemia disminuye H^+ secreción y HCO_3^- reabsorción y tiende a causar acidosis.

CORRECCIÓN RENAL DE LA ACIDOSIS: MAYOR EXCRECIÓN DE H^+ Y ADICION DE HCO_3^- AL FLUIDO EXTRACELULAR

Ahora que hemos descrito los mecanismos por los cuales el los riñones secretan H^+ y reabsorber HCO_3^-, podemos explicar cómo los riñones reajustan el pH del líquido extracelular cuando se vuelve anormal.

Refiriéndose a Ecuación 8, el Henderson-Hasselbalch ecuación, podemos ver que la acidosis ocurre cuando la relación de HCO_3 para co_2 en el líquido extracelular disminuye, disminuyendo así el pH. Si esta relación disminuye porque de una caída en HCO_3, la acidosis se conoce como *metabólico acidosis.* Si el pH cae debido a un aumento de Pco_2, la acidosis se conoce como *acidosis respiratoria*.

LA ACIDOSIS DISMINUYE HCO_3 / H^+ RELACIÓN EN LÍQUIDO TUBULAR RENAL

La acidosis respiratoria y metabólica causan una disminución en la proporción de HCO_3^-/ H^+ en el líquido tubular renal. Como resultado, hay un exceso de H^+ en los túbulos renales, causando reabsorción completa de HCO_3^- y sigo saliendo adicionalmente cional H^+ disponible para combinar con los tampones urinarios NUEVA HAMPSHIRE $_4$ y $HPO^=_4$. Por tanto, en la acidosis, los riñones reabsorben todo el HCO_3 filtrado y aportar nuevos HCO_3^- mediante formación de NH_4 y ácido titulable.

En la acidosis metabólica, un exceso de H^+ sobre HCO_3 ocurre en el líquido tubular, principalmente debido a una disminución concentración de líquido extracelular de HCO_3^- y por lo tanto disminución de la filtración glomerular de HCO_3^-.

En la acidosis respiratoria, el exceso de H^+ en el tubular El líquido se debe principalmente al aumento del líquido extracelular Pco_2, que estimula H^+ secreción.

Como se discutió anteriormente, con la acidosis crónica, independientemente de si es respiratoria o metabólica, hay aumento de la producción de NH_4^+, lo que contribuye aún más a la excreción de H^+ y adición de nuevo HCO_3^- al Fluido extracelular. Con acidosis crónica grave, hasta 500 mEq / día de H^+ puede excretarse en la orina, principalmente en forma de NH_4^+; esta excreción, a su vez, contribuye a 500 mEq / día de nuevo HCO_3^- que se agrega a la sangre.

Por tanto, con la acidosis crónica, el aumento de la secreción de H^+ por los túbulos ayuda a eliminar el exceso de H^+ del cuerpo y aumenta la cantidad de HCO_3^- en lo extracelular fluido lar. Este proceso aumenta el HCO_3 parte de sistema tampón de bicarbonato, que, de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbalch, ayuda a elevar el pH extracelular y corrige la acidosis. Si la acidosis está mediada metabólicamente, la compensación adicional por los pulmones provoca una reducción de la Pco_2, también ayudando a corregir la acidosis.

UN ITV

Tabla 31-3 Características del líquido extracelular de Perturbaciones ácido-base primarias[a]

	pH	H^+	PAG$_{co2}$	HCO_3
Normal	7.4	40 mEq / L	40 mm Hg	24 mEq / L
Respiratorio acidosis	↓	↑	↑↑	↑
Respiratorio alcalosis	↑	↓	↓↓	↓
Metabólico acidosis	↓	↑	↓	↓↓
Metabólico alcalosis	↑	↓	↑	↑↑

[a]El evento principal está indicado por las flechas dobles (↑↑ o ↓↓). Nota que los trastornos acidobásicos respiratorios se inician por un aumento o disminución de P_{co2}, mientras que los trastornos metabólicos se inician por un aumento o disminución de HCO_3^-.

Tabla 31-3 resume las características del líquido extracelular asociadas con la acidosis respiratoria y metabólica, así como con la alcalosis respiratoria y metabólica, que se analizan en la siguiente sección. Tenga en cuenta que en*acidosis respiratoria*, hay una reducción en el pH, un aumento en el líquido extracelular H^+ concentración, y un aumento en Pco_2, que es la causa inicial de la acidosis. *La respuesta compensatoria es el aumento de HCO plasmático.* $^-_3$, *causado por la adición de nuevo* HCO_3 *a lo extracelular lar líquido por los riñones.* El aumento de HCO_3 ayuda a compensar el aumento de Pco_2, devolviendo así el pH plasmático hacia la normalidad.

En*acidosis metabólica*, también hay una disminución en el pH y un aumento en el líquido extracelular H^+ concentración. Sin embargo, en este caso, la anomalía primaria es una disminución en plasma HCO_3^-. *Las compensaciones primarias incluyen aumento de la tasa de ventilación, que reduce* Pco_2 *y renal compensación, que, al agregar nuevas* HCO^-_3 *al extra- fluido celular, ayuda a minimizar la caída inicial de extracelulosa lar* HCO_3 *concentración.*

CORRECCIÓN RENAL DE LA ALCALOSIS: SECRECIÓN TUBULAR DISMINUIDA DE H^+ Y MAYOR EXCRECIÓN DE HCO_3^-

Las respuestas compensatorias a la alcalosis son básicamente opuestas a las que ocurren en la acidosis. En alcalosis, el proporción de HCO_3 para co_2 en el líquido extracelular aumenta, causando un aumento en el pH (una disminución en H^+ concentración), como se desprende de la ecuación de Henderson-Hasselbalch.

LA ALCALOSIS AUMENTA EL HCO_3^-/ H^+ PROPORCIÓN EN LÍQUIDO TUBULAR RENAL

Independientemente de si la alcalosis es causada por anomalías metabólicas o respiratorias, todavía hay un aumento en la proporción de HCO_3^- / H^+ en el líquido tubular renal. los El efecto neto de esto es un exceso de HCO. $^-_3$ eso no puede ser reabsorbido de los túbulos y, por tanto, excretado en la orina. Por tanto, en alcalosis, HCO^-_3 es eliminado de el líquido extracelular por excreción renal, que tiene el mismo efecto que añadir un H^+ al líquido extracelular. Este proceso ayuda a devolver la H^+ concentración y pH hacia la normalidad.

Tabla 31-3 muestra las características generales del líquido extracelular de la alcalosis respiratoria y metabólica. En *alcalosis respiratoria*, hay un aumento en el pH del líquido extracelular y una disminución en H^+ concentración. *La causa de la alcalosis es P plasmática disminuida*co_2*, causado por hiper- ventilación.* Reducción de Pco_2 luego conduce a una disminución de H tubular renal$^+$ secreción. En consecuencia, no hay suficiente H^+ en el fluido tubular renal para reaccionar con todos los HCO_3 que se filtra. Por lo tanto, el HCO^-_3 eso no puede reaccionar con H^+ no se reabsorbe y se excreta en el orina. Esto da como resultado una disminución del HCO plasmático$_3$ estafa- centrado y corrección de la alcalosis. *por lo tanto, el respuesta compensatoria a una reducción primaria en* Pco_2 *en la alcalosis respiratoria es una reducción del HCO plasmático* $_3$ *concentración, causada por una mayor excreción renal de* HCO^-_3.

En *alcalosis metabólica*, también hay una disminución del plasma H^+ concentración y aumento del pH. *Sin embargo, la causa de la alcalosis metabólica es un aumento de la HCO fluido*$_3$ *concentración.* Este aumento se compensa en parte saciado por una reducción en la frecuencia respiratoria, que aumenta Pco_2 y ayuda a devolver el líquido extracelular pH hacia normal. Además, aumento de HCO^-_3 estafa- centrado en el líquido extracelular aumenta la filtración carga desgarrada de HCO_3, que, a su vez, provoca un exceso HCO_3 sobre H^+ secretado en el líquido tubular renal. los exceso de HCO_3^- en el fluido tubular no se reabsorbe porque no hay H^+ con el que puede reaccionar y se excreta en la orina. *En la alcalosis metabólica, las compensaciones primarias son la disminución de la ventilación, que eleva* Pco_2 *y aumenta el HCO renal* $^-_3$ *excreción, que ayuda a compensar el aumento inicial de líquido extracelular* HCO_3 *concentración.*

Causas clínicas de los trastornos acidobásicos

La acidosis respiratoria se debe a una disminución de la ventilación y un aumento de la Pco_2

De la discusión anterior, es obvio que cualquier factor que disminuya la tasa de ventilación pulmonar también arruga el Pco_2 de líquido extracelular. Esto provoca una pliegue en H_2CO_3 y H^+ concentraciones, lo que resulta en acidosis. Porque la acidosis es causada por una anomalía en la respiración, se llama *acidosis respiratoria*.

La acidosis respiratoria puede ocurrir por condiciones patológicas que dañan los centros respiratorios o que disminuyen la capacidad de los pulmones para eliminar CO_2. Por ejemplo, el daño al centro respiratorio en el bulbo raquídeo puede provocar acidosis respiratoria. Además, la obstrucción de las vías respiratorias, la neumonía, el enfisema o la disminución de la superficie de la membrana pulmonar, así como cualquier factor que interfiera con el intercambio de gases entre la sangre y el aire alveolar, pueden causar acidosis respiratoria.

En la acidosis respiratoria, las respuestas compensatorias disponibles son las siguientes: (1) los amortiguadores de los fluidos corporales; y (2) los riñones, que requieren varios días para compensar el trastorno.

La alcalosis respiratoria se debe a una mayor ventilación y una disminución de la Pco_2

La alcalosis respiratoria es causada por una ventilación excesiva de los pulmones. Rara vez ocurre esto debido a condiciones patológicas físicas. Sin embargo, una psiconeurosis ocasionalmente puede aumentar la respiración hasta el punto de que una persona se vuelve alcalótica.

Un tipo fisiológico de alcalosis respiratoria ocurre cuando una persona asciende a una gran altura. El bajo contenido de oxígeno del aire estimula la respiración, lo que provoca pérdida de CO_2 y desarrollo de alcalosis respiratoria leve. Una vez más, los principales medios de compensación son la química tampones cal de los fluidos corporales y la capacidad de los riñones para aumentar HCO_3 excreción.

La acidosis metabólica resulta de una disminución extracelular HCO fluido$_3$ Concentración

El término *acidosis metabólica* se refiere a todos los demás tipos de acidosis además de los provocados por el exceso de CO_2 en los fluidos corporales. La acidosis metabólica puede deberse a varias causas generales: (1) insuficiencia de los riñones para excretar los ácidos metabólicos que se forman normalmente en el cuerpo; (2) formación de cantidades excesivas de ácidos metabólicos en el cuerpo; (3) adición de ácidos metabólicos al cuerpo por ingestión o infusión de ácidos; y (4) pérdida de base de los fluidos corporales, que tiene el mismo efecto que agregar un ácido a los fluidos corporales. Algunas afecciones específicas que causan acidosis metabólica se describen en las siguientes secciones.

Acidosis tubular renal. La acidosis tubular renal se debe a un defecto en la secreción renal de H^+, reabsorción de HCO_3^-, o ambos. Estos trastornos son generalmente de dos tipos: (1) deterioro del HCO tubular renal $_3^-$ reabsorción, causal pérdida de HCO_3 en la orina; o (2) incapacidad del riñón tubular H^+ mecanismo secretor para establecer una orina ácida normal, provocando la excreción de orina alcalina. En estos casos, cantidades inadecuadas de ácido titulable y NH_4^+ están excreta, por lo que hay una acumulación neta de ácido en los fluidos corporales. Algunas causas de acidosis tubular renal incluyen *falla renal cronica*, *secreción insuficiente de aldosterona* (Enfermedad de Addison) y varios trastornos hereditarios y adquiridos que deterioran la función tubular, como *Síndrome de Fanconi* (ver Capítulo 32).

Diarrea. La diarrea intensa es probablemente la causa más frecuente de acidosis metabólica. *La causa de esta acidosis es la pérdida de grandes cantidades de bicarbonato de sodio en las heces.*. Las secreciones gastrointestinales normalmente contienen grandes cantidades de bicarbonato y la diarrea provoca la pérdida de HCO_3 del cuerpo, que tiene el mismo efecto que los-ing grandes cantidades de bicarbonato en la orina. Esta forma de acidosis metabólica puede ser grave y causar la muerte, especialmente en niños pequeños.

Vómitos del contenido intestinal. Vómitos gástricos el contenido por sí solo provocaría una pérdida de ácido y una tendencia a la alcalosis porque las secreciones del estómago son muy ácidas. Sin embargo, vomitar grandes cantidades desde lo más profundo del tracto gastrointestinal causa pérdida de bicarbonato y produce acidosis metabólica de la misma manera que la diarrea causa acidosis.

Diabetes mellitus. La diabetes mellitus es causada por la falta de secreción de insulina por el páncreas (diabetes tipo 1) o por una secreción insuficiente de insulina para compensar la disminución de la sensibilidad a los efectos de la insulina (diabetes tipo 2). En ausencia de suficiente insulina, se impide el metabolismo normal de la glucosa. En cambio, algunas de las grasas se dividen en ácido acetoacético, y los tejidos metabolizan este ácido para obtener energía en lugar de glucosa. Con la diabetes mellitus grave, los niveles de ácido acetoacético en sangre pueden aumentar mucho, provocando una acidosis metabólica grave. En un intento por compensar esta acidosis, se excretan grandes cantidades de ácido en la orina, a veces hasta 500 mmol / día.

Ingestión de ácidos. Rara vez se ingieren grandes cantidades de ácidos en los alimentos normales. Sin embargo, la acidosis metabólica grave en ocasiones es el resultado de la ingestión de ciertos venenos ácidos. Algunas de estas sustancias incluyen algunos compuestos acetilsalicílicos (p. Ej., Aspirina) y alcohol metílico, que forma ácido fórmico cuando se metaboliza.

Falla renal cronica. Cuando la función renal se deteriora notablemente, hay una acumulación en los fluidos corporales de los aniones de ácidos débiles que no son excretados por los riñones. Además, la disminución de la tasa de filtración glomerular reduce la ex-creación de fosfatos y NH_4^+, que reduce la cantidad de HCO_3 añadido de nuevo a los fluidos corporales. Por lo tanto, renal crónica el fracaso puede asociarse con acidosis metabólica grave.

La alcalosis metabólica resulta de un aumento HCO líquido extracelular$_3$ Concentración

Exceso de retención de HCO_3^- o pérdida de H^+ del cuerpo causa alcalosis metabólica. La alcalosis metabólica no es tan común como la acidosis metabólica, pero algunas de las causas de la alcalosis metabólica se describen en las siguientes secciones.

Administración de diuréticos (excepto anhídrido carbónico inhibidores de drase). Todos los diuréticos provocan un aumento del flujo de líquido a lo largo de los túbulos, por lo general aumentando el flujo en los túbulos distales y colectores. Este efecto conduce a una mayor reabsorción de Na^+ de estas partes de las nefronas. Debido a que la reabsorción de sodio aquí está acoplada con H^+ secreción, la reabsorción de sodio mejorada también conduce a un aumento de H^+ secreción y aumento de la reabsorción de bicarbonato. Las reducciones en el volumen de líquido extracelular asociadas con el uso de diuréticos también se asocian generalmente con una mayor formación de Ang II y aldosterona, que estimulan H^+ secreción y HCO_3^- reabsorción. Estos cambios conducen al desarrollo de alcalosis, que se caracteriza por un aumento de la concentración de bicarbonato en el líquido extracelular.

Exceso de aldosterona. Cuando las glándulas suprarrenales secretan grandes cantidades de aldosterona, se desarrolla una alcalosis metabólica leve. Como se discutió anteriormente, la aldosterona promueve la reabsorción extensa de Na^+ de los túbulos distales y colectores y, al mismo tiempo, estimula las secreciones ción de H^+ y HCO_3^- reabsorción por las células intercaladas de los túbulos colectores. Este aumento de la secreción de H^+ y HCO_3 la reabsorción conduce a alcalosis metabólica.

Vómitos del contenido gástrico. Vómitos del estómago el contenido solo, sin vómitos del contenido gastrointestinal inferior, provoca la pérdida del HCl secretado por la mucosa del estómago. El resultado neto es la pérdida de ácido del líquido extracelular y el desarrollo de alcalosis metabólica. Este tipo de alcalosis ocurre especialmente en recién nacidos que tienen estenosis pilórica causada por músculos del esfínter pilórico hipertrofiados.

Ingestión de fármacos alcalinos. Una causa común de meta- La alcalosis bólica es la ingestión de fármacos alcalinos, como el bicarbonato de sodio, para el tratamiento de la gastritis o la úlcera péptica.

Tratamiento de la acidosis o alcalosis

El mejor tratamiento para la acidosis o alcalosis es corregir la afección que causó la anomalía. Esto a menudo es difícil, especialmente en enfermedades crónicas que causan deterioro de la función pulmonar o insuficiencia renal. En estas circunstancias, se pueden usar varios agentes para neutralizar el exceso de ácido o base en el líquido extracelular.

Para neutralizar el exceso de ácido, grandes cantidades de *bicarbonato de sodio* puede ingerirse por vía oral. El bicarbonato de sodio se absorbe del tracto gastrointestinal a la sangre y aumenta el HCO_3^- porción del sistema tampón de bicarbonato temperatura, aumentando así el pH hacia la normalidad. El bicarbonato de sodio también se puede infundir por vía intravenosa pero, debido a los efectos fisiológicos potencialmente peligrosos de dicho tratamiento, a menudo se utilizan otras sustancias, como *lactato de sodio* y *gluconato de sodio*. Las porciones de lactato y gluconato de las moléculas se metabolizan en el cuerpo, dejando el sodio en el líquido extracelular en forma de bicarbonato de sodio y, por lo tanto, aumentando el pH del líquido hacia lo normal.

Para el tratamiento de la alcalosis, *cloruro amónico* se puede administrar por vía oral. Cuando el cloruro de amonio se absorbe en la sangre, el hígado convierte la porción de amoníaco en urea. Esta reacción libera HCl, que reacciona inmediatamente con los amortiguadores de los fluidos corporales para cambiar el H^+ concentración en la dirección ácida. En ocasiones, el cloruro de amonio se infunde por vía intravenosa, pero NUEVA HAMPSHIRE 4+ es altamente tóxico y este procedimiento puede ser peligroso. El tratamiento más apropiado es revertir la causa subyacente de la alcalosis. Por ejemplo, si la alcalosis metabólica se asocia con la depleción del volumen de líquido extracelular, pero no con la insuficiencia cardíaca, la reposición apropiada de volumen mediante la infusión de solución salina isotónica a menudo es beneficiosa para corregir la alcalosis.

Mediciones clínicas y análisis de trastornos acidobásicos

La terapia adecuada de los trastornos acidobásicos requiere un diagnóstico adecuado. Los trastornos acidobásicos simples descritos anteriormente pueden diagnosticarse analizando tres mediciones de una muestra de sangre arterial: pH, plasma HCO_3 concentración y Pco_2.

El diagnóstico de los trastornos acidobásicos simples implica varios pasos, como se muestra en **Figura 31-10.**. Al examinar el pH, se puede determinar si el trastorno es acidosis o alcalosis. Un pH inferior a 7,4 indica acidosis, mientras que un pH superior a 7,4 indica alcalosis.

El segundo paso es examinar el plasma Pco_2 y HCO_3 concentraciones. El valor normal de Pco_2 es sobre 40 mm Hg y para HCO_3^- es de 24 mEq / L. Si el desorden se ha caracterizado como acidosis y la Pco_2 plasmática aumenta, debe haber un componente respiratorio en el acidosis. Después de la compensación renal, el HCO_3^- plasmático la concentración en la acidosis respiratoria tendería a aumentar por encima de lo normal. *Por lo tanto, los valores esperados para una acidosis respiratoria simple serían un pH plasmático reducido, aumento de Pco_2 y aumento de HCO_3^- plasmático concentración después de la compensación renal parcial.*

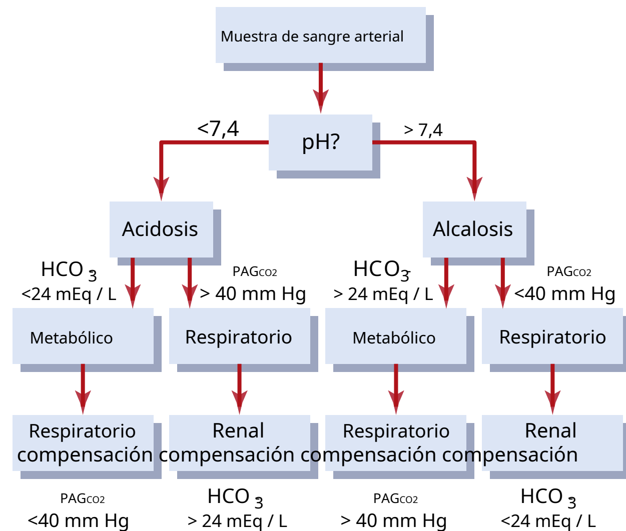


Figura 31-10. Análisis de trastornos acidobásicos simples. Si las respuestas compensatorias son marcadamente diferentes de las que se muestran en la parte inferior de la figura, se debe sospechar un trastorno mixto ácido-base.

Para la acidosis metabólica, también habría una disminución del pH plasmático. Sin embargo, con la acidosis metabólica, la principal La anomalía es una disminución del HCO_3^- plasmático. concentración. Por lo tanto, si un pH bajo se asocia con un HCO_3^- bajo estafa- centración, debe haber un componente metabólico para el acidosis. En la acidosis metabólica simple, el Pco_2 se reduce debido a la compensación respiratoria parcial, en contraste con acidosis respiratoria, en la que Pco_2 está incrementado. *Por lo tanto, en la acidosis metabólica simple, uno esperaría encontrar una baja pH, un HCO_3 plasmático bajo concentración, y una reducción en Pco_2 después de una compensación respiratoria parcial.*

Los procedimientos para categorizar los tipos de alcalosis. implican los mismos pasos básicos. En primer lugar, la alcalosis implica un aumento del pH plasmático. Si el aumento de pH es asociado con disminución de Pco_2, debe haber un componente respiratorio en la alcalosis. Si el aumento del pH es asociado ciado con aumento de HCO_3, debe haber un metabolismo componente a la alcalosis. *Por lo tanto, en la alcalosis respiratoria simple, uno esperaría encontrar un pH aumentado, una disminución Pco_2 y disminución de HCO_3 concentración en el plasma. En alcalosis metabólica simple, uno esperaría encontrar pH elevado, aumento de HCO_3^- plasmático y aumento de Pco_2.*

Trastornos acidobásicos complejos y uso de nomograma acidobásico para el diagnóstico

En algunos casos, los trastornos acidobásicos no se acompañan de respuestas compensatorias adecuadas. Cuando ocurre esta situación, la anomalía se conoce como *trastorno mixto ácido-base*, lo que significa que hay dos o más causas subyacentes de la alteración ácido-base. Por ejemplo, un paciente con un pH bajo se clasificaría como acidótico. Si el trastorno estuviera mediado metabólicamente, esto también iría acompañado de un HCO_3^- plasmático bajo. concentración y, después de una compensación respiratoria adecuada sation, un Pco_2 bajo. Sin embargo, si el pH plasmático bajo y bajo HCO_3 concentración están asociados con un aumento Pco_2, uno sospecharía un componente respiratorio de la acidosis, así como un componente metabólico. Por lo tanto, este El trastorno se clasificaría como una acidosis mixta. Este trastorno podría ocurrir, por ejemplo, en un paciente con

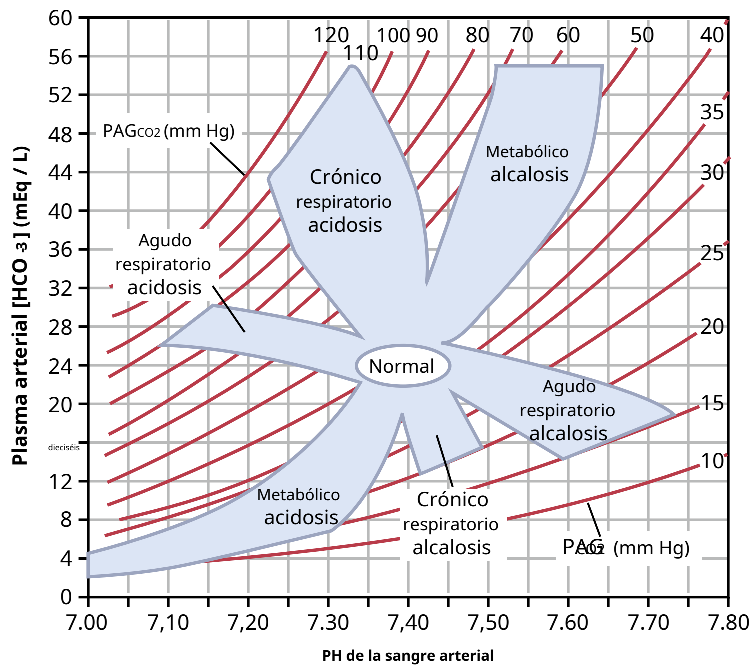


Figura 31-11. Nomograma ácido-base que muestra arterias pH sanguíneo, plasma arterial HCO_3, y P_{CO_2} valores. los *círculo abierto central* muestra los límites aproximados para el estado ácido base en personas normales. los *zonas sombreadas* en el nomograma muestran los límites aproximados para la normal compensaciones causadas por simples trastornos metabólicos y respiratorios. Para valores que se encuentran fuera de las áreas sombreadas, se debe sospechar un trastorno ácido-base mixto. (*Modificado de Cogan MG, Rector FC Jr: Acid-Base Disorders in the Kidney, 3ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1986.*)

HCO_3 los s de t él gastr tracto intestinal porque de diarrea (acidosis metabólica) y enfisema (acidosis respiratoria).

Una forma conveniente de diagnosticar los trastornos ácido-base es utilizar un nomograma ácido-base, como se muestra en **Figura 31-11.**. Este diagrama se puede utilizar para determinar el tipo de acidosis o alcalosis, así como su gravedad. En esta diagramo, pH, HCO_3 concentración y P_{CO_2} los valores se cruzan según la ecuación de Henderson-Hasselbalch. El círculo abierto central muestra los valores normales y las desviaciones que aún pueden considerarse dentro del rango normal. Las áreas sombreadas del diagrama muestran los límites de confianza del 95% para las compensaciones normales de trastornos metabólicos y respiratorios simples.

Al utilizar este diagrama, se debe asumir que ha transcurrido el tiempo suficiente para una respuesta compensatoria completa, que es de 6 a 12 horas para las compensaciones ventilatorias en los trastornos metabólicos primarios y de 3 a 5 días para las compensaciones metabólicas en los trastornos respiratorios primarios. Si un valor está dentro del área sombreada, esto sugiere que hay una simple perturbación ácido-base. Por el contrario, si los valores para pH, bicarbonato o P_{CO_2} se encuentran fuera del área sombreada, esto sugiere que el paciente puede tener una mezcla ácido-base trastorno.

Es importante reconocer que un valor ácido-base dentro del área sombreada no *siempre* significa que hay un trastorno acidobásico simple. Con esta reserva en mente, los diagramas ácido-base se pueden utilizar como un medio rápido para determinar el tipo específico y la gravedad de un trastorno ácido-base.

Por ejemplo, suponga que el plasma arterial de un paciente arroja los siguientes valores: pH, 7,30; plasma HCO_3 concentración, 12,0 mEq / L; y plasma P_{CO_2}, 25 mm Hg. Con estos valores, uno puede mirar el diagrama y encontrar que esto representa una acidosis metabólica simple, con adecuada compensación respiratoria que reduce la P_{CO_2} de su valor normal de 40 mmHg a 25 mmHg.

Un segundo ejemplo sería un paciente con el siguiente valores: pH, 7,15; plasma HCO_3 concentración, 17 mEq / L; y plasma P_{CO_2}, 50 mm Hg. En este ejemplo, el paciente es acidótico y parece haber un componente metabólico porque el plasma HCO_3^- la concentración es más baja que la normal valor de 24 mEq / L. Sin embargo, la compensación respiratoria que normalmente reduciría P_{CO_2} está ausente y P_{CO_2} aumenta ligeramente por encima del valor normal de 40 mm Hg. Este descubrimiento es compatible con una alteración ácido-base mixta que consiste en acidosis metabólica, así como un componente respiratorio.

El nomograma ácido-base sirve como una forma rápida de evaluar el tipo y la gravedad de los trastornos que pueden estar contribuyendo a pH anormal, P_{CO_2} y concentraciones plasmáticas de bicarbonato. En un entorno clínico, la historia del paciente y otros Los hallazgos físicos también proporcionan pistas importantes sobre las causas y el tratamiento de los trastornos acidobásicos.

Uso de la brecha aniónica para diagnosticar trastornos acidobásicos

Las concentraciones de aniones y cationes en plasma deben ser iguales para mantener la neutralidad eléctrica. Por lo tanto, no existe una brecha aniónica real en el plasma. Sin embargo, solo ciertos cationes y aniones se miden de forma rutinaria en el laboratorio clínico. El catión normalmente medido es Na^+, y los aniones suelen ser Cl^- y HCO_3^-. La brecha aniónica, que es solo una concepto de diagnóstico: es la diferencia entre aniones no medidos y cationes no medidos y se estima de la siguiente manera:

$$\text{Brecha de aniones en plasma} = [Na^+] - [HCO_3^-] - [Cl^-]$$
$$= 144 - 24 - 108 = 12 \text{ mEq / L}$$

La brecha de aniones aumentará si los aniones no medidos aumentan o si caen los cationes no medidos. Los cationes no medidos más importantes incluyen calcio, magnesio y potasio, y los principales aniones no medidos son albúmina, fosfato, sulfato y otros aniones orgánicos. Por lo general, los aniones no medidos superan a los cationes no medidos y el intervalo aniónico varía entre 8 y 16 mEq / L.

Cuadro 31-4 Acidosis metabólica asociada con brecha aniónica plasmática normal o aumentada

Aumento de la brecha aniónica (Normocloremia)	Brecha aniónica normal (Hipercloremia)
Diabetes mellitus (cetoacidosis)	Diarrea
Acidosis láctica	Acidosis tubular renal
Falla renal cronica	Anhídrido carbónico inhibidores
Intoxicación con aspirina (ácido acetilsalicílico)	Enfermedad de Addison
Envenenamiento por metanol	
Intoxicación con etilenglicol	
Hambruna	

La brecha aniónica plasmática se utiliza principalmente para diagnosticar diferentes causas de acidosis metabólica. En la acidosis metabólica, plasma HCO_3^- se reduce la concentración. Si el sodio plasmático La concentración no cambia, la concentración de aniones (Cl^- o un anión no medido) aumenta para mantener la electroneutralidad. Si el Cl plasmático$^-$ aumenta en proporción a la caída en plasma HCO_3^-, la brecha aniónica seguirá siendo normal. Este es a menudo referido como *acidosis metabólica hiperclorémica*.

Si la disminución del HCO plasmático3 no va acompañado de aumento de Cl^-, debe haber niveles aumentados de aniones no medidos y, por lo tanto, un aumento en la brecha aniónica calculada. La acidosis metabólica causada por un exceso de ácidos no volátiles (además del HCl), como el ácido láctico o los cetoácidos, se asocia con un aumento de la brecha aniónica plasmática debido a la caída en HCO_3^- no se corresponde con un aumento igual de Cl^-. Algunos ejemplos de acidosis metabólica asociada con una brecha aniónica normal o aumentada se muestran en **Cuadro 31-4**. Al calcular la brecha aniónica, se pueden reducir algunas de las posibles causas de la acidosis metabólica.

Bibliografía

Batlle D, Arruda J: Formas hiperpotasémicas de acidosis tubular renal: aspectos clínicos y fisiopatológicos. Enfermedad renal crónica avanzada 25: 321, 2018.

Breton S, Brown D: Regulación de la acidificación luminal por la V-ATPasa. Fisiología (Bethesda) 28: 318, 2013.

Brown D, Wagner CA: Mecanismos moleculares de detección ácido-base por el riñón. J Am Soc Nephrol 23: 774, 2012.

Curthoys NP, Moe OW: función del túbulo proximal y respuesta a la acidosis. Clin J Am Soc Nephrol 9: 1627, 2014.

DeCoursey TE: Canales de protones activados por voltaje: biología molecular, fisiología y fisiopatología de la familia H (V). Physiol Rev 93: 599, 2013.

Hamm LL, Nakhoul N, Hering-Smith KS: Homeostasis ácido-base. Clin J Am Soc Nephrol 10: 2232, 2015.

Kamel KS, Halperin ML: Problemas ácido-base en la cetoacidosis diabética. N Engl J Med 372: 546, 2015.

Kraut JA, Madias NE: Diagnóstico diferencial de la acidosis metabólica sin gap: valor de un enfoque sistemático. Clin J Am Soc Nephrol 7: 671, 2012.

Kurtz I: Acidosis tubular renal: anomalías en el transporte de H + / base y amoniaco y síndromes clínicos. Enfermedad renal crónica avanzada 25: 334, 2018.

Kurtz I: Mecanismos moleculares y regulación de la acidificación urinaria. Compr Physiol 4: 1737, 2014.

Nagami GT, Hamm LL: Regulación del equilibrio ácido-base en la enfermedad renal crónica. Adv Chronic Kidney Dis 24: 274, 2017.

Palmer BF, Clegg DJ: alteraciones electrolíticas y ácido-base en pacientes con diabetes mellitus. N Engl J Med 373: 548, 2015.

Purkerson JM, Schwartz GJ: El papel de las anhidrasas carbónicas en la fisiología renal. Kidney Int 71: 103, 2007.

Roy A, Al-bataineh MM, Pastor-Soler NM: Regulación y función celular intercalada del conducto colector. Clin J Am Soc Nephrol 10: 305, 2015.

Seifter JL: Integración de trastornos acidobásicos y electrolíticos. N Engl J Med 371: 1821, 2014.

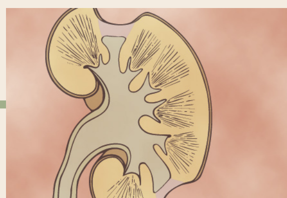
Seifter JL, Chang HY: Equilibrio ácido-base extracelular y transporte de iones entre compartimentos de fluidos corporales. Fisiología (Bethesda) 32: 367, 2017.

Uduman J, Yee J: acidosis tubular pseudo-renal: condiciones que imitan la acidosis tubular renal. Adv Chronic Kidney Dis 25: 358, 2018. Vallés PG,

Batlle D: Acidosis tubular renal distal hipopotasémica. Enfermedad renal crónica avanzada 25: 303, 2018.

Vandenberg RJ, Ryan RM: Mecanismos de transporte de glutamato. Physiol Rev 93: 1621, 2013.

Weiner ID, Verlander JW: transportadores de amoníaco y su papel en el equilibrio ácido-base. Physiol 97: 465, 2017.



CAPÍTULO 3 2

Diuréticos y enfermedades renales

DIURÉTICOS Y SUS MECANISMOS DE ACCIÓN

Los diuréticos aumentan la tasa de producción de volumen de orina, como su nombre lo indica. La mayoría de los diuréticos también aumentan la excreción urinaria de solutos, especialmente sodio y cloruro. De hecho, la mayoría de los diuréticos que se utilizan clínicamente actúan disminuyendo la reabsorción de sodio en los túbulos renales, lo que provoca natriuresis (aumento de la producción de sodio), que a su vez provoca diuresis (aumento de la producción de agua). Es decir, en la mayoría de los casos, el aumento de la excreción de agua se produce como consecuencia de la inhibición de la reabsorción tubular de sodio porque el sodio que queda en los túbulos actúa osmóticamente para disminuir la reabsorción de agua. Dado que la reabsorción tubular renal de muchos solutos, como potasio, cloruro, magnesio y calcio, también se ve influenciada de manera secundaria por la reabsorción de sodio, muchos diuréticos también aumentan la excreción renal de estos solutos.

El uso clínico más común de los diuréticos es reducir el volumen de líquido extracelular, especialmente las enfermedades asociadas con el edema y la hipertensión. Como se discutió enCapitulo 25, la pérdida de sodio del cuerpo disminuye principalmente el volumen de líquido extracelular; por lo tanto, los diuréticos generalmente se administran en condiciones clínicas en las que se expande el volumen de líquido extracelular.

Algunos diuréticos pueden aumentar la producción de orina más de 20 veces en unos pocos minutos después de su administración. Sin embargo, el efecto de la mayoría de los diuréticos sobre la producción renal de sal y agua cede en unos pocos días debido a la activación de los mecanismos compensatorios iniciados por la disminución del volumen de líquido extracelular (**Figura 32-1**). Por ejemplo, una disminución en el volumen de líquido extracelular puede reducir la presión arterial y la tasa de filtración glomerular (TFG) y aumentar la secreción de renina y la formación de angiotensina II (Ang II); todas estas respuestas juntas eventualmente anulan los efectos crónicos del diurético sobre la producción de orina. Por lo tanto, en el estado estacionario, la producción de orina se vuelve igual a la ingesta, pero solo después de que se hayan producido reducciones en la presión arterial y el volumen de líquido extracelular, aliviando la hipertensión o el edema que motivó el uso de diuréticos en primer lugar.

Los muchos diuréticos disponibles para uso clínico tienen diferentes mecanismos de acción y, por lo tanto, inhiben la reabsorción tubular en diferentes sitios a lo largo de la nefrona renal.

Las clases generales de diuréticos, sus mecanismos de acción y sus sitios de acción tubulares se muestran en **Tabla 32-1**.

Los diuréticos osmóticos disminuyen la reabsorción de agua al aumentar la presión osmótica del líquido tubular

La inyección de sustancias en el torrente sanguíneo que son filtradas por los capilares glomerulares pero que no son fácilmente reabsorbidas por los túbulos renales, como urea, manitol y sacarosa, provoca un marcado aumento en la concentración de moléculas osmóticamente activas en los túbulos. La presión osmótica de estos solutos reduce la reabsorción de agua, expulsando grandes cantidades de líquido tubular a la orina.

También se forman grandes volúmenes de orina en ciertas enfermedades asociadas con un exceso de solutos que no se reabsorben del líquido tubular. Por ejemplo, cuando la concentración de glucosa en sangre aumenta a niveles altos en la diabetes mellitus, el aumento de la carga filtrada de glucosa en los túbulos excede su capacidad para reabsorber glucosa (es decir, excede su capacidad de absorción).*transporte máximo* para glucosa). Por encima de una concentración de glucosa en plasma de aproximadamente 250 mg / dl, los túbulos reabsorben poca glucosa extra; en cambio, el exceso de glucosa permanece en los túbulos, actúa como un diurético osmótico y aumenta el flujo de orina. Por lo tanto, uno de los sellos distintivos de la diabetes mellitus no controlada es*poliuria* (micción frecuente), que se equilibra con un alto nivel de ingesta de líquidos *(polidipsia)* secundaria a deshidratación, aumento de la osmolaridad del líquido extracelular y activación del mecanismo de la sed.

Los diuréticos de asa disminuyen la reabsorción de cloruro de sodio y potasio en el asa ascendente gruesa de Henle

Furosemida, ácido etacrínico, y *bumetanida* son diuréticos potentes que disminuyen la reabsorción en la rama ascendente gruesa del asa de Henle al bloquear el cotransportador 1-sodio, 2-cloruro, 1-potasio ubicado en la membrana luminal de las células epiteliales (ver **Figura 28-9.**). Estos diuréticos de asa se encuentran entre los más potentes de los diuréticos de uso clínico.

Al bloquear el cotransporte de sodio-cloruro-potasio en la membrana luminal del asa de Henle, los diuréticos del asa aumentan la producción de orina de sodio, cloruro, potasio y otros electrolitos, así como agua, por dos razones: (1) ellos aumentan considerablemente las cantidades de solutos entregados a las partes distales de las nefronas, y estos solutos actúan como agentes osmóticos para prevenir la reabsorción de agua; y (2) interrumpen el sistema multiplicador de contracorriente al disminuir la absorción de iones del asa de Henle hacia el intersticio medular, disminuyendo así la osmolaridad del líquido intersticial medular. Por lo tanto, los diuréticos de asa alteran la capacidad de los riñones para concentrar o diluir la orina. La dilución urinaria se altera porque la inhibición de la reabsorción de sodio y cloruro en el asa de Henle hace que se excreten más de estos iones, junto con una mayor excreción de agua. La capacidad de concentración de la orina se ve afectada porque la concentración de estos iones en el líquido intersticial de la médula renal y, por lo tanto, la osmolaridad de la médula renal está reducida. En consecuencia, disminuye la reabsorción de líquido de los conductos colectores, por lo que la capacidad de concentración máxima de los riñones también se reduce en gran medida. Además, la disminución de la osmolaridad del líquido intersticial medular renal reduce la reabsorción de agua del asa descendente de Henle. Debido a estos múltiples efectos, del 20% al 30% del filtrado glomerular puede llegar a la orina, provocando la producción de orina, en condiciones agudas,

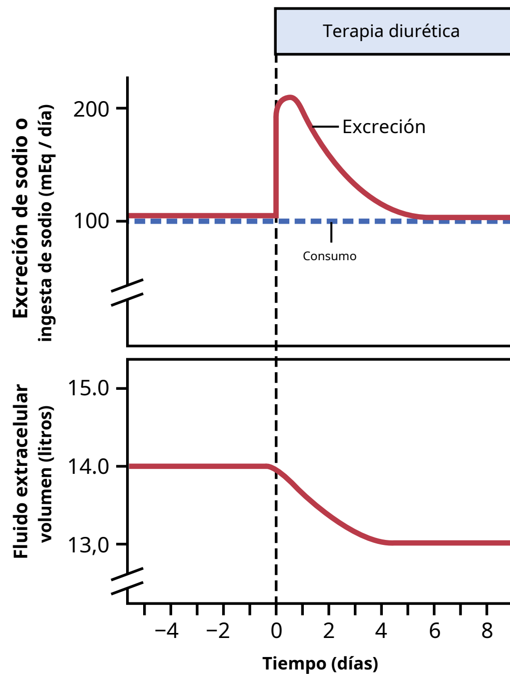


Figura 32-1. Excreción de sodio y volumen de líquido extracelular durante la administración de diuréticos. El aumento inmediato de la excreción de sodio se acompaña de una disminución del volumen de líquido extracelular. Si la ingesta de sodio se mantiene constante, los mecanismos compensatorios eventualmente devolverán la excreción de sodio a la misma ingesta de sodio, restableciendo así el equilibrio de sodio.

Los diuréticos tiazídicos inhiben la reabsorción de cloruro de sodio en el túbulo distal temprano

Los derivados de tiazida, como la clorotiazida, actúan principalmente sobre los primeros túbulos distales para bloquear el cotransportador de cloruro de sodio en la membrana luminal de las células tubulares (ver **Figura 28-10.**). En condiciones favorables, estos agentes pueden hacer que un máximo del 5% al 10% del filtrado glomerular pase a la orina, que es aproximadamente la misma cantidad de sodio que normalmente reabsorben los túbulos distales.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica bloquean la reabsorción de bicarbonato de sodio

Acetazolamida inhibe la enzima *anhídrido carbónico*, que es fundamental para la reabsorción de bicarbonato (HCO_3^-) en los túbulos renales, como se describe en Capítulo 31. La anhidrasa carbónica es especialmente abundante en el túbulo proximal, el sitio principal de acción de los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Algo de anhidrasa carbónica también está presente en otras células tubulares, como en las células intercaladas del túbulo colector.

Tabla 32-1 Clases de diuréticos, sus mecanismos de acción y sitios de acción tubulares

Clase de diurético (ejemplos)	Mecanismo de acción	Sitio de acción tubular
Diuréticos osmóticos (manitol)	Inhibe la reabsorción de agua y solutos aumentando la osmolaridad del líquido tubular.	Túbulos principalmente proximales
Diuréticos de asa (furosemida, bumetanida)	Inhibir Na^+-K^+-Cl^- cotransporte en membrana luminal	Bucle ascendente grueso de Henle
Diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida, clortalidona)	Inhibir Na^+-Cl^- cotransporte en membrana luminal	Túbulos distales tempranos
Inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida)	Inhibir H^+ secreción y HCO_3^- reabsorción que reduce el Na^+ reabsorción	Túbulos principalmente proximales
Antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona)	Inhibe la acción de la aldosterona sobre el receptor tubular, disminuye el Na^+ reabsorción, disminución de K^+ secreción	Recolección de túbulos
Bloqueadores de los canales de sodio (triamtereno, amilorida)	Bloquear la entrada de Na^+ en Na^+ canales de la membrana luminal, disminuyen el Na^+ reabsorción, disminución de K^+ secreción	Recolección de túbulos

Debido a que el ion hidrógeno (H^+) secreción y HCO_3^- la reabsorción en los túbulos proximales se acopla a la reabsorción de sodio a través del mecanismo de contra transporte de iones sodio-hidrógeno en la membrana luminal, disminución de HCO_3 la reabsorción también reduce el sodio reabsorción. El bloqueo de sodio y HCO_3^- reab- la sorción del líquido tubular hace que estos iones permanezcan en los túbulos y actúen como un diurético osmótico. Como era de esperar, una desventaja de los inhibidores de la anhidrasa carbónica es que causan cierto grado de acidosis debido al exceso de pérdida siva de HCO_3 en la orina.

Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides disminuyen la reabsorción de sodio y la secreción de potasio hacia los túbulos colectores

Espironolactona y *eplerenona* son antagonistas de los receptores de mineralocorticoides que compiten con la aldosterona por los sitios de unión al receptor en el túbulo colector y las células epiteliales del conducto colector y, por lo tanto, pueden disminuir la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en estos segmentos tubulares (ver **Figura 28-12.**). Como consecuencia, el sodio permanece en los túbulos y actúa como un diurético osmótico, provocando un aumento de la excreción de agua, así como de sodio. Debido a que estos medicamentos también bloquean el efecto de la aldosterona para promover la secreción de potasio en los túbulos, disminuyen la excreción de potasio.

Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides también provocan el movimiento de potasio desde las células al líquido extracelular. En algunos casos, este movimiento hace que la concentración de potasio en el líquido extracelular aumente excesivamente. Por esta razón, la espironolactona y otros antagonistas de los receptores de mineralocorticoides se denominan *diuréticos ahorradores de potasio*. Muchos de los otros diuréticos provocan pérdida de potasio en la orina, a diferencia de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, que evitan la pérdida de potasio.

Los bloqueadores de los canales de sodio reducen la reabsorción de sodio en los túbulos colectores

Amilorida y *triamtereno* también inhiben la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en los túbulos colectores, similar a los efectos de la espironolactona. Sin embargo, a nivel celular, estos fármacos actúan directamente para bloquear la entrada de sodio en los canales de sodio de la membrana luminal de las células epiteliales del túbulo colector (ver **Figura 28-12.**). Debido a esta disminución de la entrada de sodio en las células epiteliales, también hay una disminución del transporte de sodio a través de las membranas basolaterales de las células y, por lo tanto, una disminución de la actividad de la bomba de sodio-potasio-adenosina trifosfatasa (Na^+-K^+ Bomba ATPase). Esta actividad disminuida reduce el transporte de potasio a las células y, en última instancia, disminuye la secreción de potasio en el líquido tubular. Por esta razón, los bloqueadores de los canales de sodio también son diuréticos ahorradores de potasio y disminuyen la tasa de excreción urinaria de potasio.

ENFERMEDADES RENALES

Las enfermedades de los riñones se encuentran entre las causas más importantes de muerte y discapacidad en muchos países del mundo. Por ejemplo, en 2018, se estimó que más del 14% de los adultos en los Estados Unidos, o más de 30 millones de personas, tenían enfermedad renal crónica, y muchos más millones tenían lesión renal aguda o formas menos graves de disfunción renal.

Las enfermedades renales graves se pueden dividir en dos categorías principales:

1. *Lesión renal aguda* (AKI), en la que hay una pérdida abrupta de la función renal en unos pocos días. El término *fallo renal agudo* por lo general se reserva para la lesión renal aguda grave, en la que los riñones pueden dejar de funcionar abruptamente por completo o casi por completo, lo que requiere una terapia de reemplazo renal como la diálisis, como se analiza más adelante en este capítulo. En algunos casos, los pacientes con AKI pueden eventualmente recuperar una función renal casi normal.
2. *Enfermedad renal crónica* (ERC), en la que hay una pérdida progresiva de función de más y más nefronas que disminuye gradualmente la función renal general.

Dentro de estas dos categorías generales, hay muchas enfermedades renales específicas que pueden afectar los vasos sanguíneos del riñón, los glomérulos, los túbulos, el intersticio renal y partes del tracto urinario fuera del riñón, incluidos los uréteres y la vejiga. En este capítulo, analizamos las anomalías fisiológicas específicas que ocurren en algunos de los tipos más importantes de enfermedades renales.

LESIÓN RENAL AGUDA

Las causas de la LRA a menudo se dividen en tres categorías principales:

1. LRA resultante de la disminución del suministro de sangre a los riñones. Esta condición a menudo se conoce como *AKI prerrenal* para reflejar una anomalía que se origina fuera de los riñones. Por ejemplo, AKI prerrenal puede ser una consecuencia de insuficiencia cardíaca con gasto cardíaco reducido y presión arterial baja o condiciones asociadas con volumen sanguíneo disminuido y presión arterial baja, como hemorragia severa.
2. *AKI intrarrenal* como resultado de anomalías dentro del propio riñón, incluidas las que afectan los vasos sanguíneos, los glomérulos o los túbulos.
3. *AKI posrenal*, resultante de la obstrucción del sistema colector de orina en cualquier lugar desde los cálices hasta la salida de la vejiga. Las causas más comunes de obstrucción del tracto urinario fuera del riñón son los cálculos renales, causados por la precipitación de calcio, urato o cistina.

En algunas causas importantes de AKI, como la septicemia, pueden ocurrir simultáneamente anomalías prerrenales (p. Ej., Presión arterial reducida) e intrarrenales (lesión endotelial y tubular).

LESIÓN RENAL AGUDA PRERENAL CAUSADA POR DISMINUCIÓN DEL FLUJO DE SANGRE AL RIÑÓN

Los riñones normalmente reciben un abundante suministro de sangre de aproximadamente 1100 ml / min, o aproximadamente del 20% al 25% del gasto cardíaco. El objetivo principal de este flujo sanguíneo elevado a los riñones es proporcionar suficiente plasma para las altas tasas de filtración glomerular necesarias para la regulación eficaz de los volúmenes de fluidos corporales y las concentraciones de solutos. Por lo tanto, la disminución del flujo sanguíneo renal suele ir acompañada de una disminución de la TFG y una disminución de la producción de agua y solutos en la orina. En consecuencia, las condiciones que disminuyen de manera aguda el flujo sanguíneo a los riñones generalmente causan*oliguria*, que se refiere a la disminución de la producción de orina por debajo del nivel de ingesta de agua y solutos. Esta condición provoca la acumulación de agua y solutos en los fluidos corporales. Si el flujo sanguíneo renal se reduce notablemente, puede producirse el cese total de la producción de orina, una condición conocida como*anuria*.

Siempre que el flujo sanguíneo renal no caiga por debajo de aproximadamente el 20% al 25% de lo normal, la AKI generalmente se puede revertir si la causa de la isquemia se corrige antes de que ocurra el daño a las células renales. A diferencia de algunos tejidos, el riñón puede soportar una reducción relativamente grande del flujo sanguíneo antes de que se produzcan daños importantes en las células renales. La razón de este fenómeno es que a medida que se reduce el flujo sanguíneo renal, se reduce la TFG y la cantidad de cloruro de sodio filtrado por los glomérulos (así como la tasa de filtración de agua y otros electrolitos). Esto disminuye la cantidad de cloruro de sodio que deben reabsorber los túbulos, que utilizan la mayor parte de la energía y el oxígeno consumidos por el riñón normal. Por lo tanto, a medida que disminuyen el flujo sanguíneo renal y la TFG, también se reduce el consumo de oxígeno renal. A medida que la TFG se acerca a cero, El consumo de oxígeno del riñón se acerca a la velocidad necesaria para mantener vivas las células de los túbulos renales cuando no reabsorben sodio. Cuando el flujo sanguíneo se reduce por debajo de este requerimiento basal, que generalmente es menos del 20% al 25% del flujo sanguíneo renal normal, las células renales se vuelven hipóxicas y una disminución adicional del flujo sanguíneo renal, si se prolonga, causará daño o incluso la muerte. de las células renales, especialmente las células epiteliales tubulares.

Si no se corrige la causa de la LRA prerrenal y la isquemia del riñón persiste más de unas pocas horas, este tipo de insuficiencia renal puede evolucionar a LRA intrarrenal, como se comenta más adelante. La reducción aguda del flujo sanguíneo renal es una causa común de IRA en pacientes hospitalizados, especialmente aquellos que han sufrido lesiones graves.**Tabla 32-2** muestra algunas de las causas comunes de disminución del flujo sanguíneo renal y AKI prerrenal.

LESIÓN RENAL AGUDA INTRARENAL CAUSADA POR ANOMALÍAS EN EL RIÑÓN

Las anomalías que se originan en el riñón y que disminuyen bruscamente la producción de orina se incluyen en la categoría general de *IRA intrarrenal*. Esta categoría de AKI puede ser dividido además en lo siguiente: (1) condiciones que lesionan los capilares glomerulares u otros vasos renales pequeños; (2) condiciones que dañan el epitelio tubular renal; y (3) condiciones que causan daño al intersticio renal. Este tipo de clasificación se refiere al sitio primario de lesión, pero debido a que la vasculatura renal y el sistema tubular son funcionalmente interdependientes, el daño a los vasos sanguíneos renales puede provocar daño tubular y el daño tubular primario puede provocar daño a los vasos sanguíneos renales. Algunas causas de insuficiencia renal aguda intrarrenal se enumeran en**Tabla 32-3**.

Tabla 32-2 Algunas causas de lesión renal aguda prerrenal

Depleción del volumen intravascular
Hemorragia (p. Ej., Traumatismo, cirugía, posparto, gastrointestinal)
Diarrea o vómitos
Quemaduras
Falla cardiaca
Infarto de miocardio
Daño valvular
Vasodilatación periférica e hipotensión resultante
Choque anafiláctico
Anestesia
Sepsis, infecciones graves
Anomalías hemodinámicas renales primarias
Estenosis, embolia o trombosis de la arteria renal de la arteria o vena renal

Tabla 32-3 Algunas causas de lesión renal aguda intrarrenal

Lesión de vasos pequeños y / o glomerular
Vasculitis (poliarteritis nudosa)
Émbolos de colesterol
Hipertensión maligna
Glomerulonefritis aguda
Lesión del epitelio tubular (necrosis tubular)
Necrosis tubular aguda por isquemia
Necrosis tubular aguda debida a toxinas (p. Ej., Metales pesados, etilenglicol, insecticidas, hongos venenosos, tetracloruro de carbono)
Lesión intersticial renal
Pielonefritis aguda
Nefritis intersticial alérgica aguda

Lesión renal aguda causada por glomerulonefritis

La glomerulonefritis aguda es un tipo de *IRA intrarrenal* generalmente causado por una reacción inmune anormal que daña los glomérulos. En aproximadamente el 95% de los pacientes con esta enfermedad, el daño a los glomérulos ocurre de 1 a 3 semanas después de una infección en otra parte del cuerpo, a menudo causada por

ciertos tipos de estreptococos beta del grupo A. La infección puede haber sido un dolor de garganta estreptocócico, amigdalitis estreptocócica o incluso una infección estreptocócica de la piel. No es la infección en sí la que daña los riñones. En cambio, durante unas pocas semanas, a medida que se desarrollan anticuerpos contra el antígeno estreptocócico, los anticuerpos y el antígeno reaccionan entre sí para formar un complejo inmune insoluble que queda atrapado en los glomérulos, especialmente en la porción de la membrana basal de los glomérulos.

Una vez que el complejo inmune se ha depositado en los glomérulos, muchas de las células glomerulares comienzan a proliferar, pero principalmente las células mesangiales que se encuentran entre el endotelio y el epitelio. Además, una gran cantidad de glóbulos blancos quedan atrapados en los glomérulos. Muchos de los glomérulos quedan bloqueados por esta reacción inflamatoria, y los que no están bloqueados suelen volverse excesivamente permeables, lo que permite que las proteínas y los glóbulos rojos se filtren de la sangre de los capilares glomerulares al filtrado glomerular. En casos graves, se produce una parada renal total o casi completa.

La inflamación aguda de los glomérulos por lo general cede en aproximadamente 2 semanas y, en la mayoría de los pacientes, los riñones regresan a su función casi normal en las próximas semanas o meses. A veces, sin embargo, muchos de los glomérulos se destruyen sin posibilidad de reparación y, en un pequeño porcentaje de pacientes, el deterioro renal progresivo continúa indefinidamente, lo que lleva a la ERC, como se describe en una sección posterior de este capítulo.

Necrosis tubular como causa de lesión renal aguda

Otra causa de insuficiencia renal aguda intrarrenal es *necrosis tubular*, lo que significa la destrucción de las células epiteliales de los túbulos. Algunas causas comunes de necrosis tubular son las siguientes: (1) isquemia grave y suministro inadecuado de oxígeno y nutrientes a las células epiteliales tubulares; y (2) venenos, toxinas o medicamentos que destruyen las células epiteliales tubulares.

Necrosis tubular aguda causada por isquemia renal grave. La isquemia grave del riñón puede ser el resultado de un choque circulatorio u otras alteraciones que deterioran gravemente el suministro de sangre a los riñones. Si la isquemia es lo suficientemente grave como para afectar seriamente el suministro de nutrientes y oxígeno a las células epiteliales de los túbulos renales, y si la agresión es prolongada, pueden producirse daños o una eventual destrucción de las células epiteliales. Cuando ocurre este daño, las células tubulares se desprenden y taponan muchas de las nefronas de modo que no hay salida de orina de las nefronas bloqueadas; las nefronas afectadas a menudo no excretan orina, incluso cuando el flujo sanguíneo renal se restablece a la normalidad, siempre que los túbulos permanezcan obstruidos. Las causas más comunes de daño isquémico del epitelio tubular son las causas prerrenales de AKI asociada con choque circulatorio, como se discutió anteriormente en este capítulo.

Necrosis tubular aguda causada por toxinas o medicamentos. Existe una larga lista de venenos renales y medicamentos que pueden dañar el epitelio tubular y causar AKI. Algunas de estas sustancias son *tetracloruro de carbono, metales pesados* (por ejemplo, mercurio y plomo), *etilenglicol* (que es un componente principal del anticongelante), varios *insecticidas*, algunos *medicamentos* (p. ej., tetraciclinas) utilizadas como antibióticos, y *cis-platino*, utilizado en el tratamiento de ciertos cánceres. Cada una de estas sustancias tiene una acción tóxica específica sobre las células epiteliales de los túbulos renales, provocando la muerte de muchas de ellas. Como resultado, las células epiteliales se desprenden de la membrana basal y tapan los túbulos. En algunos casos, la membrana basal también se destruye. Si la membrana basal permanece intacta, pueden crecer nuevas células epiteliales tubulares a lo largo de la superficie de la membrana, por lo que el túbulo puede repararse a sí mismo en un plazo de 10 a 20 días.

LESIÓN RENAL POSTRENAL AGUDA CAUSADA POR ANOMALÍAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

Múltiples anomalías en el tracto urinario inferior pueden bloquear o bloquear parcialmente el flujo de orina y, por lo tanto, provocar AKI, incluso cuando el suministro de sangre de los riñones y otras funciones son inicialmente normales. Si disminuye la producción de orina de un solo riñón, no se producirán cambios importantes en la composición de los líquidos corporales porque el riñón contralateral puede aumentar su producción de orina lo suficiente como para mantener niveles relativamente normales de electrolitos y solutos extracelulares, así como el volumen normal de líquido extracelular. Con este tipo de lesión renal, se puede restaurar la función renal normal si la causa básica del problema se corrige en unas pocas horas. Sin embargo, la obstrucción crónica del tracto urinario que dura varios días o semanas puede provocar un daño renal irreversible. Algunas de las causas de la LRA posrenal son las siguientes:
(2) obstrucción de la vejiga; y (3) obstrucción de la uretra.

EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA LESIÓN RENAL AGUDA

Un efecto fisiológico importante de la LRA es la retención de agua, productos de desecho del metabolismo y electrolitos en la sangre y el líquido extracelular. Esto puede provocar una sobrecarga de agua y sal, que, a su vez, puede provocar edema e hipertensión. Sin embargo, la retención excesiva de potasio es a menudo una amenaza más grave para los pacientes con AKI porque los aumentos en la concentración plasmática de potasio (hiperpotasemia) por encima de 8 mEq / L (solo el doble de lo normal) pueden ser fatales. Debido a que los riñones tampoco pueden excretar suficientes iones de hidrógeno, los pacientes con AKI pueden experimentar acidosis metabólica, que en sí misma puede ser letal o agravar la hiperpotasemia.

En los casos más graves de AKI, se produce anuria completa. El paciente morirá en 8 a 14 días a menos que se restaure la función renal o a menos que se use un riñón artificial para eliminar el exceso de agua, electrolitos y productos de desecho del metabolismo retenidos en el cuerpo. Otros efectos de la disminución de la producción de orina, así como el tratamiento con un riñón artificial, se analizan en la siguiente sección en relación con la ERC.

Cuadro 32-4 Algunas causas de la enfermedad renal crónica

Desordenes metabólicos
Diabetes mellitus
Obesidad
Amilosis
Hipertensión
Trastornos vasculares renales
Aterosclerosis
Nefroesclerosis-hipertensión
Trastornos inmunológicos
Glomerulonefritis
Poliarteritis nudosa
Lupus eritematoso
Infecciones
Pielonefritis
Tuberculosis
Trastornos tubulares primarios
Nefrotoxinas (analgésicos, metales pesados)
Obstrucción del tracto urinario
Cálculo renal
Hipertrofia de la próstata
Constricción uretral
Trastornos congénitos
Enfermedad poliquística
Ausencia congénita de tejido renal (hipoplasia renal)

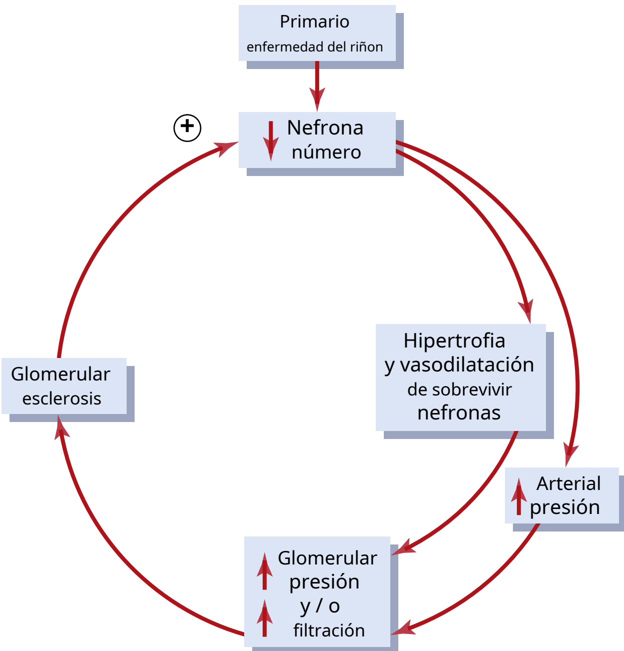


Figura 32-2. Se muestra el círculo vicioso que puede ocurrir con la enfermedad renal primaria. La pérdida de nefronas debido a una enfermedad puede aumentar la presión y el flujo en los capilares glomerulares supervivientes, lo que a su vez puede eventualmente lesionar también estos capilares normales, provocando así una esclerosis progresiva y una eventual pérdida de estos glomérulos.

LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA A MENUDO ESTÁ ASOCIADA CON LA PÉRDIDA IRREVERSIBLE DE NEFRONAS FUNCIONALES

ERC generalmente se define como la presencia de daño renal o disminución de la función renal que persiste durante al menos 3 meses. La ERC a menudo se asocia con la pérdida progresiva e irreversible de un gran número de nefronas funcionales. Los síntomas clínicos graves no suelen aparecer hasta que el número de nefronas funcionales desciende por lo menos entre un 70% y un 75% por debajo de lo normal. De hecho, las concentraciones sanguíneas relativamente normales de la mayoría de los electrolitos y los volúmenes normales de fluidos corporales aún pueden mantenerse hasta que el número de nefronas funcionales disminuya por debajo del 20% al 25% de lo normal.

Cuadro 32-4 enumera algunas de las causas más importantes de ERC. En general, la ERC, como la AKI, puede ocurrir debido a trastornos de los vasos sanguíneos, glomérulos, túbulos, intersticio renal y vías urinarias inferiores. A pesar de la amplia variedad de enfermedades que pueden conducir a la ERC, el resultado final es esencialmente el mismo: una disminución en el número de nefronas funcionales.

CICLO VICIOSO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA QUE CONDUCE A ENFERMEDAD RENAL EN ETAPA FINAL

En algunos casos, una lesión inicial en el riñón conduce a un deterioro progresivo de la función renal y una mayor pérdida de nefronas hasta el punto en que la persona debe someterse a un tratamiento de diálisis o un trasplante con un riñón funcional para sobrevivir. Esta condición se conoce como *enfermedad renal en etapa terminal (ESRD).*

Los estudios experimentales han demostrado que la extirpación quirúrgica de grandes porciones del riñón inicialmente causa cambios adaptativos en las nefronas restantes, que conducen a un aumento del flujo sanguíneo, aumento de la TFG y aumento de la producción de orina en las nefronas supervivientes. Los mecanismos exactos responsables de estos cambios no se comprenden bien, pero implican hipertrofia (crecimiento de las diversas estructuras de las nefronas supervivientes), así como cambios funcionales que disminuyen la resistencia vascular y la reabsorción tubular en las nefronas supervivientes. Estos cambios adaptativos permiten que una persona excrete cantidades normales de agua y solutos, incluso cuando la masa renal se reduce al 20% al 25% de lo normal. Sin embargo, durante un período de varios años, estos cambios adaptativos renales pueden provocar una mayor lesión de las nefronas restantes, en particular de los glomérulos de estas nefronas.

Esta lesión progresiva puede estar relacionada en parte con el aumento de la presión o el estiramiento de los glomérulos restantes, que se produce como resultado de la vasodilatación funcional de las arteriolas aferentes o el aumento de la presión arterial. Se cree que el aumento crónico de la presión y el estiramiento de las arteriolas pequeñas y los glomérulos causan lesiones y esclerosis de estos vasos (reemplazo de tejido normal por tejido conectivo). Estas lesiones escleróticas pueden eventualmente obliterar el glomérulo, lo que lleva a una mayor reducción de la función renal, más cambios adaptativos en las nefronas restantes y un círculo vicioso que progresa lentamente que finalmente termina en ESRD (**Figura 32-2**). El método más eficaz para ralentizar esta pérdida progresiva de función renal es reducir la presión arterial y la glomerular.

Tabla 32-5 Causas más comunes de enfermedad renal en etapa terminal Enfermedad (ESRD)

Porque	No. total de pacientes con ESRD (%)
Diabetes mellitus	45
Hipertensión	27
Glomerulonefritis	8
Enfermedad renal	2
poliquística Otro, desconocido	18

presión hidrostática, especialmente mediante el uso de fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o los antagonistas del receptor de Ang II.

Tabla 32-5 enumera las causas más comunes de ESRD. A principios de la década de 1980,*glomerulonefritis* en todas sus diversas formas, se creía que era la causa de inicio más común de ESRD. Más recientemente,*diabetes mellitus* y *hipertensión* han sido reconocidas como las principales causas de ESRD, y juntas representan más del 70% de todas las ESRD.

El aumento de peso excesivo (obesidad) parece ser el factor de riesgo más importante para las dos causas principales de ESRD, diabetes e hipertensión. Como se discutió enCapitulo 79, la diabetes tipo 2, que está estrechamente relacionada con la obesidad, representa más del 90% de todos los casos de diabetes mellitus. El aumento excesivo de peso también es una causa importante de hipertensión esencial, y representa del 65% al 75% del riesgo de desarrollar hipertensión en adultos. Además de causar daño renal a través de la diabetes y la hipertensión, la obesidad puede tener efectos aditivos o sinérgicos para empeorar la función renal en pacientes con enfermedad renal preexistente.

LESIÓN A LOS VASOS SANGUÍNEOS RENALES COMO CAUSA DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Muchos tipos de lesiones vasculares pueden provocar isquemia renal y muerte del tejido renal. Las más comunes de estas lesiones son las siguientes: (1)*aterosclerosis* de las arterias renales más grandes, con constricción esclerótica progresiva de los vasos; (2)*hiperplasia fibromuscular* de una o más de las arterias grandes, lo que también causa la oclusión de los vasos; y (3)*nefroesclerosis,* causada por lesiones escleróticas de las arterias más pequeñas, arteriolas y glomérulos.

Las lesiones ateroscleróticas o hiperplásicas de las grandes arterias afectan con frecuencia a un riñón más que a otro y, por tanto, provocan una disminución unilateral de la función renal. Como se discutió enCapítulo 19, la hipertensión a menudo ocurre cuando la arteria de un riñón se contrae mientras que la arteria del otro riñón todavía es normal, una condición análoga a la llamada hipertensión de Goldblatt de dos riñones.

Nefroesclerosis benigna, la forma más común de ney, se observa al menos en cierta medida en aproximadamente el 70% de los exámenes post mortem en personas que mueren después de los 60 años. Este tipo de lesión vascular se produce en las arterias interlobulillares más pequeñas y en las arteriolas aferentes del riñón. Se cree que comienza con una fuga de plasma.

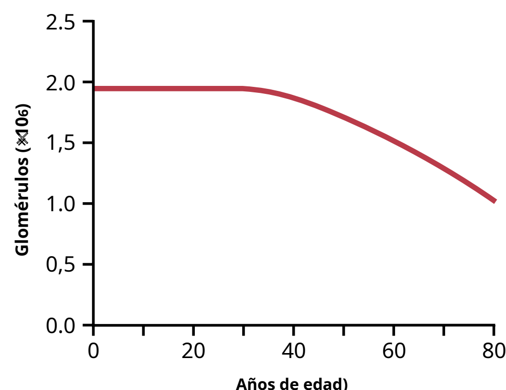


Figura 32-3. Efecto del envejecimiento sobre el número de glomérulos funcionales.

a través de la membrana íntima de estos vasos. Esta fuga hace que se desarrollen depósitos de fibrinoides en las capas mediales de estos vasos, seguidos de un engrosamiento progresivo de la pared del vaso que finalmente contrae los vasos y, en algunos casos, los ocluye. Debido a que esencialmente no hay circulación colateral entre las arterias renales más pequeñas, la oclusión de una o más de ellas causa la destrucción de un número comparable de nefronas. Por lo tanto, gran parte del tejido renal se reemplaza por pequeñas cantidades de tejido fibroso. Cuando ocurre esclerosis en los glomérulos, la lesión se conoce como*glomeruloesclerosis*. La nefroesclerosis y la glomeruloesclerosis ocurren en cierta medida en la mayoría de las

personas después de la cuarta década de la vida, lo que provoca una disminución de aproximadamente un 10% en el número de nefronas funcionales por cada 10 años después de los 40 años (**Figura 32-3.**). Esta pérdida de glomérulos y de la función general de la nefrona se refleja en una disminución progresiva del flujo sanguíneo renal y de la TFG. Incluso en personas sanas sin hipertensión o diabetes subyacentes, el flujo plasmático renal y la TFG pueden disminuir entre un 40% y un 50% a la edad de 80 años.

La frecuencia y la gravedad de la nefroesclerosis y la glomeruloesclerosis aumentan considerablemente con la *hipertensión* o *diabetes mellitus*. Por tanto, la nefroesclerosis benigna en asociación con hipertensión grave puede conducir a una progresión rápida*nefroesclerosis maligna*. Los rasgos histológicos característicos de la nefroesclerosis maligna incluyen grandes cantidades de depósitos de fibrinoides en las arteriolas y engrosamiento progresivo de los vasos, con isquemia grave en las nefronas afectadas. Por razones desconocidas, la incidencia de nefroesclerosis maligna y glomeruloesclerosis grave es significativamente mayor en los negros que en los blancos de edades similares que tienen grados similares de gravedad de hipertensión o diabetes.

LESIÓN A LOS GLOMÉRULOS COMO CAUSA DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: GLOMERULONEFRITIS

La glomerulonefritis crónica puede ser causada por varias enfermedades que causan inflamación y daño a las asas capilares glomerulares de los riñones. A diferencia de la forma aguda de esta enfermedad, la glomerulonefritis crónica es una

Enfermedad de progresión lenta que a menudo conduce a insuficiencia renal irreversible. Puede ser una enfermedad renal primaria, después de una glomerulonefritis aguda, o puede ser secundaria a una enfermedad sistémica, como *lupus eritematoso sistémico*. En la mayoría de los casos, la glomerulonefritis crónica comienza con la acumulación de complejos de antígeno-anticuerpo precipitados en la membrana glomerular. A diferencia de la glomerulonefritis aguda, las infecciones estreptocócicas representan solo un pequeño porcentaje de pacientes con la forma crónica de glomerulonefritis. La acumulación de complejo antigeanticuerpo en las membranas glomerulares provoca inflamación, engrosamiento progresivo de las membranas y eventual invasión de los glomérulos por tejido fibroso. En etapas posteriores de la enfermedad, el coeficiente de filtración capilar glomerular se reduce en gran medida debido a la disminución del número de capilares filtrantes en los mechones glomerulares y al engrosamiento de las membranas glomerulares. En las etapas finales de la enfermedad, muchos glomérulos son reemplazados por tejido fibroso y no pueden filtrar el líquido.

LESIÓN EN EL INTERSTICIO RENAL COMO CAUSA DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: NEFRITIS INTERSTICIAL

La enfermedad primaria o secundaria del intersticio renal se denomina *nefritis intersticial*. En general, esta condición puede resultar de daño vascular, glomerular o tubular que destruye nefronas individuales, o puede involucrar daño primario al intersticio renal por venenos, fármacos e infecciones bacterianas.

La lesión intersticial renal causada por una infección bacteriana se llama *pielonefritis*. La infección puede resultar de diferentes tipos de bacterias, pero especialmente de *Escherichia coli*, que se originan por la contaminación fecal del tracto urinario. Estas bacterias llegan a los riñones a través del torrente sanguíneo o, más comúnmente, por ascenso desde el tracto urinario inferior a través de los uréteres hasta los riñones.

Aunque la vejiga normal puede eliminar las bacterias fácilmente, existen dos condiciones clínicas generales que pueden interferir con el lavado normal de bacterias de la vejiga: (1) la incapacidad de la vejiga para vaciarse completamente, dejando orina residual en la vejiga; y (2) obstrucción del flujo de orina. Con la capacidad disminuida para eliminar las bacterias de la vejiga, las bacterias se multiplican y la vejiga se inflama, una condición denominada *cistitis*. Una vez que ocurre la cistitis, puede permanecer localizada sin ascender al riñón o, en algunas personas, las bacterias pueden llegar a la pelvis renal debido a una condición patológica en la que la orina es impulsada hacia arriba por uno o ambos uréteres durante la micción. Esta condición se llama *reflujo vesicoureteral* y se debe a que la pared de la vejiga no ocluye el uréter durante la micción; como resultado, parte de la orina es impulsada hacia el riñón, llevando consigo bacterias que pueden alcanzar la pelvis renal y la médula renal, donde pueden iniciar la infección y la inflamación asociadas con la pielonefritis.

La pielonefritis comienza en la médula renal y, por tanto, suele afectar más a la función de la médula que a la corteza, al menos en las etapas iniciales. Porque una de las funciones principales de la médula es proporcionar el mecanismo en contracorriente para concentrar la orina; los pacientes con pielonefritis con frecuencia tienen una capacidad marcadamente deteriorada para concentrar la orina.

En la pielonefritis de larga duración, la invasión de los riñones por bacterias no solo daña el intersticio de la médula renal, sino también daña progresivamente los túbulos renales, los glomérulos y otras estructuras de todo el riñón. En consecuencia, se pierden grandes partes del tejido renal funcional y se puede desarrollar ERC.

SÍNDROME NEFROTICO: EXCRECIÓN DE PROTEÍNA EN LA ORINA

Síndrome nefrótico, que se caracteriza por la pérdida de grandes cantidades de proteínas plasmáticas en la orina, se desarrolla en muchos pacientes con enfermedad renal. En algunos casos, este síndrome se presenta sin evidencia de otras anomalías importantes de la función renal, pero generalmente se asocia con algún grado de ERC.

La causa de la pérdida de proteínas en la orina suele ser un aumento de la permeabilidad de la membrana glomerular. Por tanto, cualquier enfermedad que aumente la permeabilidad de esta membrana puede provocar el síndrome nefrótico. Tales enfermedades incluyen las siguientes: (1) *glomerulonefritis crónica*, que afecta principalmente a los glomérulos y a menudo provoca un aumento considerable de la permeabilidad de la membrana glomerular; (2) *amilosis*, que resulta del depósito de una sustancia proteinoide anormal en las paredes de los vasos sanguíneos y daña gravemente la membrana basal de los glomérulos; y (3) *síndrome nefrótico de cambios mínimos*, que no se asocia con ninguna anomalía importante en la membrana capilar glomerular que pueda detectarse con microscopía óptica. Como se discutió en Capitulo 27, la nefropatía de cambios mínimos se ha asociado con una respuesta inmune anormal y un aumento de la secreción de citocinas por parte de las células T que causan daño a los podocitos y un aumento de la permeabilidad a proteínas de menor peso molecular, como la albúmina.

La nefropatía de cambios mínimos puede ocurrir en adultos, pero ocurre con mayor frecuencia en niños entre las edades de 2 y 6 años. El aumento de la permeabilidad de la membrana capilar glomerular permite ocasionalmente hasta 40 gramos de pérdida de proteína plasmática en la orina cada día, que es una cantidad extrema para un niño pequeño. Por lo tanto, la concentración de proteínas plasmáticas del niño a menudo cae por debajo de 2 g / dl y la presión osmótica coloide cae de un valor normal de 28 mm Hg a menos de 10 mm Hg. Como consecuencia de esta baja presión osmótica coloidal en el plasma, grandes cantidades de líquido se escapan de los capilares de todo el cuerpo hacia la mayoría de los tejidos, lo que provoca un edema severo, como se describe en Capitulo 25.

FUNCIÓN DE LA NEFRONA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La pérdida de nefronas funcionales requiere nefronas supervivientes para excretar más agua y solutos. Sería razonable sospechar que disminuir el número de

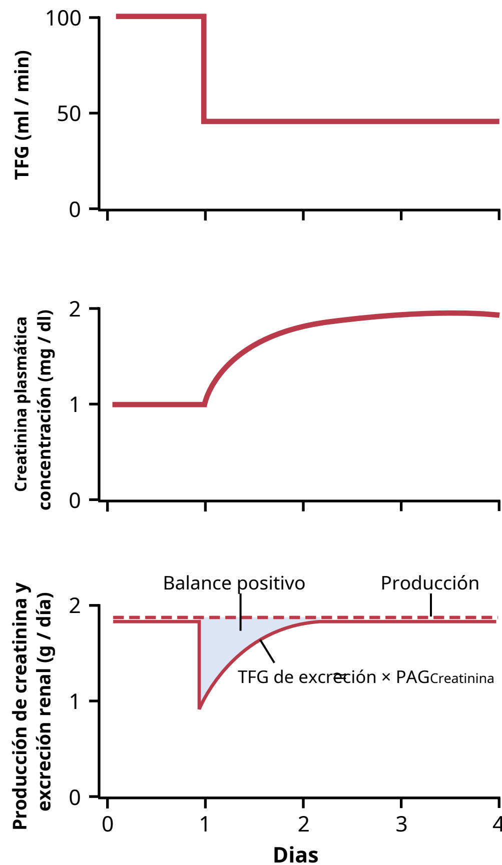


Figura 32-4. Efecto de la reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG) en un 50% sobre la concentración de creatinina sérica y la tasa de excreción de creatinina cuando la tasa de producción de creatinina permanece constante.

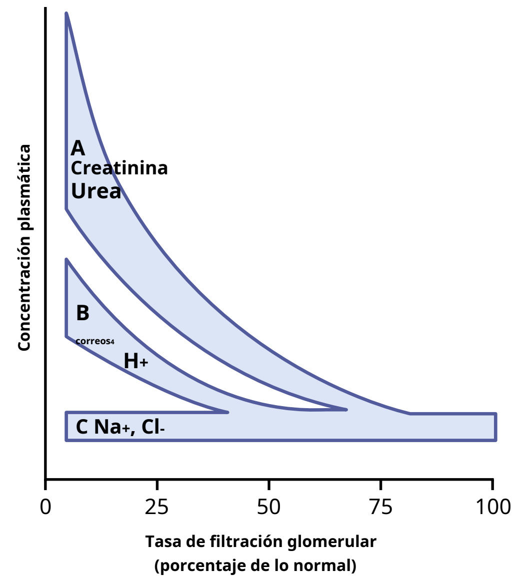


Figura 32-5. Patrones representativos de adaptación para diferentes tipos de solutos en insuficiencia renal crónica. *Curva A* muestra los cambios aproximados en las concentraciones plasmáticas de solutos como la creatinina y la urea que se filtran y se reabsorben mal. *Curva B* muestra las concentraciones aproximadas de solutos como fosfato, urato e ión hidrógeno. *Curva C* muestra las concentraciones aproximadas de solutos como sodio y cloruro.

Las nefronas funcionales, que reducen la TFG, también causarían importantes disminuciones en la excreción renal de agua y solutos. Sin embargo, los pacientes que han perdido entre el 75% y el 80% de sus nefronas pueden excretar cantidades normales de agua y electrolitos sin una acumulación grave de líquido o la mayoría de los electrolitos en los fluidos corporales. Sin embargo, una mayor reducción del número de nefronas conduce a la retención de electrolitos y líquidos, y por lo general se produce la muerte cuando el número de nefronas cae por debajo del 5% al 10% de lo normal.

A diferencia de los electrolitos, muchos de los productos de desecho del metabolismo, como la urea y la creatinina, se acumulan casi en proporción al número de nefronas que se han destruido. La razón de esto es que sustancias como la creatinina y la urea dependen en gran medida de la filtración glomerular para su excreción y no se reabsorben con tanta avidez como los electrolitos. La creatinina, por ejemplo, no se reabsorbe en absoluto, y la tasa de excreción es aproximadamente igual a la tasa a la que se filtra (sin tener en cuenta la pequeña cantidad que se secreta):

Tasa de filtración de creatinina
= TFG × Concentración de creatinina plasmática
= Tasa de excreción de creatinina

Por lo tanto, si la TFG disminuye, la tasa de excreción de creatinina también disminuye transitoriamente, lo que provoca la acumulación de creatinina en los líquidos corporales y aumenta la concentración plasmática hasta que la tasa de excreción de creatinina vuelva a la normalidad La misma tasa a la que se produce creatinina en el cuerpo (**Figura 32-4.**). Por tanto, en condiciones de estado estacionario, la tasa de excreción de creatinina es igual a la tasa de producción de creatinina, a pesar de las reducciones de la TFG; sin embargo, esta tasa normal de excreción de creatinina ocurre a expensas de una concentración de creatinina plasmática elevada, como se muestra en la curva A de**Figura 32-4.**.

Algunos solutos, como los iones fosfato, urato e hidrógeno, a menudo se mantienen cerca del rango normal hasta que la TFG cae por debajo del 20% al 30% de lo normal. A partir de entonces, las concentraciones plasmáticas de estas sustancias aumentan, pero no en proporción al descenso de la TFG, como se muestra en la curva B de**Figura 32-5.**. El mantenimiento de concentraciones plasmáticas relativamente constantes de estos solutos a medida que disminuye la TFG se logra excretando fracciones progresivamente mayores de las cantidades de estos solutos que se filtran en los capilares glomerulares; esto ocurre al disminuir la tasa de reabsorción tubular o, en algunos casos, al aumentar la tasa de secreción tubular.

En el caso de los iones sodio y cloruro, sus concentraciones plasmáticas se mantienen prácticamente constantes, incluso con disminuciones severas de la TFG (ver curva C de **Figura 32-5.**). Este mantenimiento se logra al disminuir en gran medida la reabsorción tubular de estos electrolitos.

Por ejemplo, con una pérdida del 75% de nefronas funcionales, cada nefrona superviviente debe excretar cuatro veces más sodio y cuatro veces más volumen que en condiciones normales (**Cuadro 32-6**). Parte de esta adaptación se produce debido al aumento del flujo sanguíneo y al aumento de la TFG en cada una de las nefronas supervivientes debido a la hipertrofia de la

Cuadro 32-6 Excreción renal total y excreción por Nephron en la enfermedad renal

	Normal	75% Pérdida de Nefronas
Número de nefronas	2,000,000	500.000
Tasa de filtración glomerular total (TFG; ml / min)	125	40
TFG de una sola nefrona (nl / min)	62,5	80
Volumen excretado para todas las nefronas (ml / min)	1,5	1,5
Volumen excretado por nefrona (nl / min)	0,75	3,0

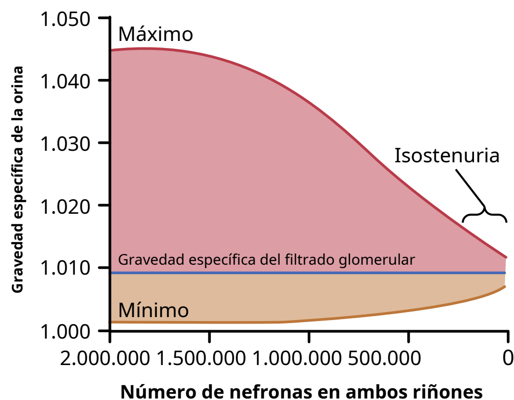


Figura 32-6. Desarrollo de isostenuria en un paciente con disminución del número de nefronas funcionales.

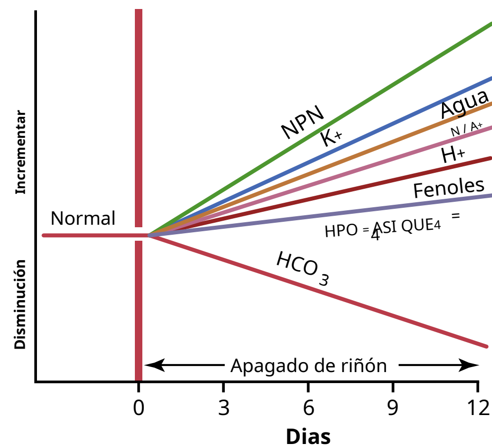


Figura 32-7. Efecto de la insuficiencia renal sobre los componentes del líquido extracelular. NPN, nitrógenos no proteicos.

vasos sanguíneos y glomérulos, así como cambios funcionales que provocan la dilatación de los vasos sanguíneos. Incluso con grandes disminuciones de la TFG total, las tasas normales de excreción renal pueden mantenerse al disminuir la tasa a la que los túbulos reabsorben agua y solutos.

Isostenuria: incapacidad del riñón para concentrar o diluir la orina. Un efecto importante de la rápida tasa de flujo tubular que se produce en las nefronas restantes de los riñones enfermos es que los túbulos renales pierden su capacidad para concentrar o diluir la orina por completo. La capacidad de concentración del riñón se ve afectada principalmente por lo siguiente: (1) el rápido flujo de líquido tubular a través de los conductos colectores evita la reabsorción adecuada de agua; y (2) el flujo rápido a través del asa de Henle y los conductos colectores evita que el mecanismo de contracorriente funcione de manera eficaz para concentrar los solutos del líquido intersticial medular. Por lo tanto, a medida que se destruyen progresivamente más nefronas, la capacidad máxima de concentración del riñón disminuye y la osmolaridad y la gravedad específica de la orina se acercan a la osmolaridad y la gravedad específica del filtrado glomerular, como se muestra en **Figura 32-6.**.

El mecanismo de dilución en el riñón también se ve afectado cuando el número de nefronas disminuye notablemente debido a que el rápido lavado de líquido a través de las asas de Henle y la alta carga de solutos como la urea provocan una concentración de soluto relativamente alta en el líquido tubular de esta parte de la nefrona. Como consecuencia, la capacidad de dilución del riñón está alterado y la osmolalidad y la gravedad específica mínimas de la orina se acercan a las del filtrado glomerular. Debido a que el mecanismo de concentración se deteriora en mayor medida que el mecanismo de dilución en la ERC, una prueba clínica importante de la función renal es determinar qué tan bien los riñones pueden concentrar la orina cuando la ingesta de agua de una persona se restringe durante 12 horas o más.

Efectos de la insuficiencia renal en los fluidos corporales: uremia

El efecto de la ERC sobre los fluidos corporales depende de lo siguiente: (1) la ingesta de agua y alimentos; y (2) el grado de deterioro de la función renal. Suponiendo que una persona con insuficiencia renal completa continúe ingiriendo las mismas cantidades de agua y alimentos, las concentraciones de diferentes sustancias en el líquido extracelular cambiarían, como se muestra en**Figura 32-7.**. Los efectos importantes incluyen: (1) *edema generalizado* resultante de la retención de agua y sal; (2)*acidosis* resultante de la falla de los riñones para librar al cuerpo de productos ácidos normales; (3)*alta concentración de nitrógenos no proteicos*—Especialmente urea, creatinina y ácido úrico — como resultado de la incapacidad del cuerpo para excretar los productos finales metabólicos de las proteínas; y (4) *altas concentraciones de otras sustancias* excretado por el riñón, incluyendo *fenoles, sulfatos, fosfatos, potasio,* y *bases de guanidina.* Esta condición total se llama *uremia* debido a la alta concentración de urea en los fluidos corporales.

Retención de agua y desarrollo de edema en pacientes crónicos. Enfermedad del riñon. Si se restringe la ingesta de agua inmediatamente después de que comienza la lesión renal aguda, el contenido total de líquidos corporales puede aumentar solo ligeramente. Si la ingesta de líquidos no se limita y el paciente bebe en respuesta a los mecanismos normales de sed, los líquidos corporales comienzan a aumentar rápidamente.

Siempre que la ingesta de sal y líquidos no sea excesiva, la acumulación de líquido en la ERC puede no ser grave hasta que la función renal descienda al 25% de lo normal o disminuya. La razón de esto, como se discutió anteriormente, es que las nefronas supervivientes excretan mayores cantidades de sal y agua. Incluso la pequeña retención de líquidos que se produce, junto con el aumento de la secreción de renina y la formación de Ang II que suele ocurrir en la enfermedad renal isquémica, a menudo provoca hipertensión grave. Cuando la función renal se reduce tanto que se requiere diálisis para preservar la vida, la hipertensión se desarrolla casi invariablemente.

En muchos de estos pacientes, la reducción severa de la ingesta de sal o la eliminación de líquido extracelular mediante diálisis puede controlar la hipertensión. Algunos pacientes continúan teniendo hipertensión, incluso después de que se haya eliminado el exceso de sodio mediante diálisis. En este grupo, la extirpación de los riñones isquémicos generalmente corrige la hipertensión (siempre que la diálisis evite la retención de líquidos) porque elimina la fuente de secreción excesiva de renina y el consiguiente aumento de la formación de Ang II.

Aumento de urea y otros nitrógenos no proteicos (Azoemia). Los nitrógenos no proteicos incluyen urea, ácido úrico, creatinina y algunos compuestos menos importantes. Estos no proteinitrógenos, en general, son los productos finales del metabolismo de las proteínas y deben eliminarse del cuerpo para asegurar el metabolismo normal de las proteínas en las células. Las concentraciones de estos nitrógenos no proteicos, en particular de urea, pueden elevarse hasta 10 veces lo normal durante 1 a 2 semanas de insuficiencia renal total. En la ERC, las concentraciones aumentan aproximadamente en proporción al grado de reducción de la TFG. Por esta razón, medir las concentraciones de estas sustancias, especialmente de urea y creatinina, proporciona un medio importante para evaluar la gravedad de la ERC.

Acidosis en la ERC. Cada día, el cuerpo produce normalmente entre 50 y 80 milimoles más de ácido metabólico que de álcali metabólico. Por lo tanto, cuando los riñones no funcionan, el ácido se acumula en los fluidos corporales. Los amortiguadores de los fluidos corporales normalmente pueden amortiguar de 500 a 1000 milimoles de ácido sin aumentos letales en el líquido extracelular H^+ concentración, y los compuestos de fosfato en los huesos pueden amortiguar algunos miles de milimoles adicionales de H^+. Sin embargo, cuando se agota este poder amortiguador, el pH de la sangre cae drásticamente y el paciente entrará en coma y morirá si el pH cae por debajo de aproximadamente 6,8.

Anemia en la enfermedad renal crónica causada por disminución de la secreción de eritropoyetina. Anemia casi siempre se desarrolla en pacientes con ERC grave. La causa más importante de esta anemia es la disminución de la secreción renal de*eritropoyetina,* que estimula la médula ósea para producir glóbulos rojos. Si los riñones están gravemente dañados, no pueden formar cantidades adecuadas de eritropoyetina, lo que conduce a una disminución de la producción de glóbulos rojos y la consiguiente anemia.

Sin embargo, la disponibilidad desde 1989 de eritropoyetina recombinante ha proporcionado un medio para tratar la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Osteomalacia en la enfermedad renal crónica causada por disminución de la producción de vitamina D activa y fosfato Retención por los riñones. La ERC prolongada también causa *osteomalacia*, una condición en la que los huesos se absorben parcialmente y, por lo tanto, se debilitan mucho. Una causa importante de osteomalacia es que la vitamina D debe convertirse mediante un proceso de dos etapas, primero en el hígado y luego en los riñones, en 1,25-dihidroxicolecalciferol antes de que pueda promover la absorción de calcio en el intestino. Por lo tanto, un daño grave al riñón reduce en gran medida la concentración sanguínea de*activo* vitamina D, que a su vez disminuye la absorción intestinal de calcio y la disponibilidad de calcio a los huesos.

Otra causa importante de desmineralización del esqueleto en la ERC es el aumento de la concentración de fosfato sérico que se produce como resultado de la disminución de la TFG. Este aumento en el nivel de fosfato sérico aumenta la unión del fosfato con el calcio en el plasma, lo que disminuye la concentración plasmática sérica. *ionizado* concentración de calcio que, a su vez, estimula *hormona paratiroidea* secreción. Este hiperparatiroidismo secundario estimula la liberación de calcio de los huesos, lo que provoca una mayor desmineralización de los huesos.

Hipertensión y enfermedad renal

Como se discutió anteriormente en este capítulo, la hipertensión puede exacerbar la lesión de los glomérulos y los vasos sanguíneos de los riñones y es una causa importante de ESRD. Las anomalías de la función renal también pueden causar hipertensión, como se analiza en Capítulo 19. Por lo tanto, la relación entre la hipertensión y la enfermedad renal puede, en algunos casos, propagar un círculo vicioso: el daño renal primario conduce a un aumento de la presión arterial, lo que causa más daño a los riñones y más aumentos en la presión arterial, hasta que se desarrolla ESRD.

No todos los tipos de enfermedad renal causan hipertensión porque el daño a ciertas partes del riñón causa uremia sin hipertensión. Sin embargo, algunos tipos de daño renal son particularmente propensos a causar hipertensión. En las siguientes secciones se proporciona una clasificación de la enfermedad renal en relación con los efectos hipertensivos o no hipertensivos.

Las lesiones renales que reducen la capacidad de los riñones para excretar sodio y agua promueven la hipertensión. Renal las lesiones que disminuyen la capacidad de los riñones para excretar sodio y agua casi invariablemente causan hipertensión. Por tanto, las lesiones que*disminuir la TFG* o *aumentar la reabsorción tubular* Suelen producir hipertensión en diversos grados. Algunos tipos específicos de anomalías renales que pueden causar hipertensión son los siguientes:

1. *Aumento de la resistencia vascular renal,* que reduce el flujo sanguíneo renal y la TFG. Un ejemplo es la hipertensión causada por la estenosis de la arteria renal.
2. *Disminución del coeficiente de filtración capilar glomerular, que reduce la TFG.* Un ejemplo es la glomerulonefritis crónica, que provoca inflamación y engrosamiento de las membranas capilares glomerulares, reduciendo así el coeficiente de filtración capilar glomerular.
3. *Reabsorción tubular excesiva de sodio.* Un ejemplo es la hipertensión causada por una secreción excesiva de aldosterona, que aumenta la reabsorción de sodio principalmente en los túbulos colectores corticales.

Una vez que se ha desarrollado la hipertensión, la excreción renal de sodio y agua vuelve a la normalidad porque la presión arterial alta causa natriuresis por presión y diuresis por presión, por lo que la ingesta y la salida de sodio y agua vuelven a equilibrarse. Incluso cuando hay grandes aumentos en la resistencia vascular renal o disminuciones en el coeficiente capilar glomerular, la TFG puede volver a niveles casi normales después de que aumenta la presión arterial. Asimismo, cuando aumenta la reabsorción tubular, como ocurre con la secreción excesiva de aldosterona, la tasa de excreción urinaria se reduce inicialmente pero luego vuelve a la normalidad a medida que aumenta la presión arterial. Por lo tanto, después de que se desarrolla la hipertensión, es posible que no haya ningún signo obvio de excreción de sodio y agua alterada que no sea la hipertensión. Como se explica enCapítulo 19, la excreción normal de sodio y agua a una presión arterial elevada significa que la natriuresis por presión y la diuresis por presión se han restablecido a una presión arterial más alta.

Hipertensión causada por daño renal irregular y aumento de la secreción renal de renina. Si una parte del niño ney es isquémico, y el resto no es isquémico, como cuando una arteria renal está severamente constreñida, la isquemia

El tejido renal secreta grandes cantidades de renina. Esta secreción conduce a una mayor formación de Ang II, que puede causar hipertensión. La secuencia de eventos más probable que provoque esta hipertensión, como se analiza enCapítulo 19, es como sigue: (1) el tejido renal isquémico excreta cantidades inferiores a las normales de agua y sal; (2) la renina secretada por el riñón isquémico, así como el aumento posterior de la formación de Ang II, afecta el tejido renal no isquémico, provocando que también retenga sal y agua; y (3) el exceso de sal y agua causa hipertensión de la manera habitual.

Se puede producir un tipo similar de hipertensión cuando áreas irregulares de uno o ambos riñones se vuelven isquémicas como resultado de arteriosclerosis o lesión vascular en porciones específicas de los riñones. Cuando esto ocurre, las nefronas isquémicas excretan menos sal y agua pero secretan mayores cantidades de renina, lo que aumenta la formación de Ang II. Los altos niveles de Ang II deterioran la capacidad de las nefronas circundantes, por lo demás normales, para excretar sodio y agua. Como resultado, se desarrolla hipertensión, que restaura la excreción general de sodio y agua por el riñón, por lo que se mantiene el equilibrio entre la ingesta y la producción de sal y agua, pero a expensas de la presión arterial alta.

Las enfermedades renales que causan la pérdida de nefronas enteras conducen a una enfermedad renal crónica pero no pueden causar hipertensión

La pérdida de una gran cantidad de nefronas enteras, como ocurre con la pérdida de un riñón y parte de otro riñón, casi siempre conduce a la ERC si la pérdida de tejido renal es lo suficientemente grande. Si las nefronas restantes son normales y la ingesta de sal no es excesiva, es posible que esta condición no cause hipertensión clínicamente significativa. Esto se debe a que incluso un ligero aumento de la presión arterial elevará la TFG y disminuirá la reabsorción tubular de sodio en las nefronas supervivientes lo suficiente como para promover la excreción de agua y sal en la orina, incluso con las pocas nefronas que permanecen intactas. Sin embargo, un paciente con este tipo de anomalía puede volverse muy hipertenso si se le imponen tensiones adicionales, como comer una gran cantidad de sal. En este caso, los riñones simplemente no pueden eliminar cantidades adecuadas de sal a una presión arterial normal con la pequeña cantidad de nefronas en funcionamiento que quedan. El aumento de la presión arterial restaura la excreción de sal y agua para igualar la ingesta de sal y agua en condiciones de equilibrio.

El tratamiento eficaz de la hipertensión requiere mejorar la capacidad de los riñones para excretar sal y agua aumentando la TFG o disminuyendo la reabsorción tubular, de modo que el equilibrio entre la ingesta y la excreción renal de sal y excreción de agua se pueda mantener a una presión arterial más baja. Este efecto se puede lograr con medicamentos que bloquean los efectos de las señales nerviosas y hormonales que hacen que los riñones retengan sal y agua (p. Ej., Con bloqueadores adrenérgicos β, antagonistas del receptor de Ang II o inhibidores de la ECA), con medicamentos que vasodilatan los riñones. y aumentan la TFG (p. ej., bloqueadores de los canales de calcio) o con fármacos diuréticos que inhiben directamente la reabsorción tubular renal de sal y agua.

Trastornos tubulares específicos

En Capitulo 28, discutimos varios mecanismos responsables de transportar diferentes sustancias individuales a través de las membranas epiteliales tubulares. EnCapítulo 3, también señalamos que cada enzima celular y cada portador La proteína se forma en respuesta a un gen respectivo en el núcleo. Si algún gen requerido está ausente o es anormal, los túbulos pueden ser deficientes en una de las proteínas transportadoras apropiadas o una de las enzimas necesarias para el transporte de solutos por las células epiteliales tubulares renales. En otros casos, se produce demasiada enzima o proteína transportadora. Por tanto, muchos trastornos tubulares hereditarios se producen debido al transporte anormal de sustancias individuales o grupos de sustancias a través de la membrana tubular. Además, el daño a la membrana epitelial tubular por toxinas o isquemia puede causar importantes trastornos tubulares renales.

Glucosuria renal: insuficiencia de los riñones para reabsorber Glucosa. En la glucosuria renal, la concentración de glucosa en sangre puede ser normal, pero el mecanismo de transporte para la reabsorción tubular de glucosa está muy limitado o ausente. En consecuencia, a pesar de un nivel normal de glucosa en sangre, cada día pasan grandes cantidades de glucosa a la orina. Debido a que la diabetes mellitus también se asocia con la presencia de glucosa en la orina, se debe descartar la glucosuria renal, que es una condición relativamente benigna, antes de hacer el diagnóstico de diabetes mellitus.

Aminoaciduria: insuficiencia de los riñones para reabsorber Aminoácidos. Algunos aminoácidos comparten sistemas de transporte mutuo para la reabsorción, mientras que otros aminoácidos tienen sus propios sistemas de transporte distintos. Rara vez, una condición llamada *aminoaciduria generalizada* resulta de la reabsorción deficiente de todos los aminoácidos. Con mayor frecuencia, las deficiencias de sistemas portadores específicos pueden resultar en lo siguiente: (1)*cistinuria esencial,* en el que grandes cantidades de cistina no se reabsorben y, a menudo, cristalizan en la orina para formar cálculos renales; (2) *glicinuria simple,* en el que la glicina no se reabsorbe; o (3)*beta-aminoisobutiriciduria,* que ocurre en aproximadamente el 5% de la población pero aparentemente no tiene importancia clínica importante.

Hipofosfatemia renal: insuficiencia de los riñones para Reabsorber fosfato. En la hipofosfatemia renal, los túbulos renales no logran reabsorber iones de fosfato lo suficientemente grandes cuando la concentración de fosfato de los líquidos corporales es muy baja. Esta afección generalmente no causa anomalías inmediatas graves porque la concentración de fosfato del líquido extracelular puede variar ampliamente sin causar una disfunción celular importante. Sin embargo, durante un período prolongado, un nivel bajo de fosfato provoca una disminución de la calcificación de los huesos, lo que provoca*raquitismo* desarrollar. Este tipo de raquitismo es refractario al tratamiento con vitamina D, en contraste con la rápida respuesta del tipo habitual de raquitismo, como se comenta enCapítulo 80.

Acidosis tubular renal: secreción tubular reducida de Iones de hidrógeno. En la acidosis tubular renal, los túbulos renales no pueden secretar cantidades adecuadas de iones de hidrógeno. Como resultado, continuamente se pierden grandes cantidades de bicarbonato de sodio en la orina. Esta pérdida provoca un estado continuo de acidosis metabólica, como se analiza enCapítulo 31. Este tipo de anomalía renal puede ser causado por trastornos hereditarios o puede ocurrir como resultado de una lesión generalizada de los túbulos renales.

Diabetes insípida nefrogénica: insuficiencia de los riñones para responder a la hormona antidiurética. De vez en cuando, los túbulos renales no responden a la hormona antidiurética, lo que hace que se excreten grandes cantidades de orina diluida. Siempre que la persona reciba mucha agua, esta condición rara vez causa dificultades graves. Sin embargo, cuando no se dispone de cantidades adecuadas de agua, la persona se deshidrata rápidamente.

Síndrome de Fanconi: defecto reabsorbente generalizado de los túbulos renales. El síndrome de Fanconi suele asociarse con un aumento de la excreción urinaria de prácticamente todos los aminoácidos, glucosa y fosfato. En casos graves, también se observan otras manifestaciones, como (1) falta de reabsorción de bicarbonato de sodio, lo que resulta en acidosis metabólica; (2) aumento de la excreción de potasio y, a veces, de calcio; y (3) diabetes insípida nefrogénica.

Existen múltiples causas del síndrome de Fanconi, que resulta de una incapacidad generalizada de las células tubulares renales para transportar diversas sustancias. Algunos de estos incluyen los siguientes: (1) defectos hereditarios en los mecanismos de transporte celular; (2) toxinas o fármacos que dañan las células epiteliales tubulares renales; y (3) lesión de las células tubulares renales como resultado de isquemia. Las células del túbulo proximal se ven especialmente afectadas en el síndrome de Fanconi causado por una lesión tubular porque estas células reabsorben y secretan muchos fármacos y toxinas que pueden causar daño.

Síndrome de Bartter: disminución de la reabsorción de sodio, cloruro y potasio en las asas de Henle. *Trueque síndrome* es un grupo raro de trastornos renales causados por mutaciones que alteran la función del cotransportador 1-sodio, 2-cloruro, 1-potasio o por defectos en los canales de potasio en la membrana luminal o canales de cloruro en la membrana basolateral de la gruesa capa ascendente asa de Henle. Se ha descubierto que al menos cinco mutaciones, generalmente heredadas de manera autosómica recesiva, causan el síndrome de Bartter. Estos trastornos dan como resultado una mayor excreción de agua, sodio, cloruro, potasio y calcio por los riñones. La pérdida de sal y agua conduce a una disminución leve del volumen, lo que resulta en la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). El aumento de aldosterona y el alto flujo tubular distal, debido a la alteración del asa de reabsorción de Henle, estimulan la secreción de potasio e hidrógeno en los túbulos colectores, lo que conduce a hipopotasemia y alcalosis metabólica.

Síndrome de Gitelman: disminución de la reabsorción de cloruro de sodio en los túbulos distales. *Síndrome de Gitelman* es un trastorno autosómico recesivo del cotransportador de cloruro de sodio sensible a tiazidas en los túbulos distales. Los pacientes con síndrome de Gitelman tienen algunas de las mismas características que los pacientes con síndrome de Bartter (pérdida de sal y agua, depleción leve del volumen de agua y activación del sistema renina-angiotensinaldosterona), aunque estas anomalías suelen ser menos graves en personas con síndrome de Gitelman.

Debido a que los defectos tubulares en el síndrome de Bartter o Gitelman no se pueden corregir actualmente, el tratamiento generalmente se enfoca en reemplazar las pérdidas de cloruro de sodio y potasio. Algunos estudios han sugerido que el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la administración de antagonistas de la aldosterona, como la espironolactona, pueden ser útiles para corregir la hipopotasemia.

Síndrome de Liddle: aumento de la reabsorción de sodio. *Síndrome de Liddle* es un trastorno autosómico dominante poco común que resulta de diversas mutaciones en el canal de sodio epitelial sensible a amilorida (ENaC) en los túbulos distales y colectores. Estas mutaciones causan una actividad excesiva de ENaC, lo que resulta en un aumento de la reabsorción de sodio y agua, hipertensión y alcalosis metabólica similar a los cambios que ocurren con la secreción excesiva de aldosterona (aldosteronismo primario).

Los pacientes con síndrome de Liddle, sin embargo, tienen retención de sodio y disminución de la secreción de renina y niveles de Ang II, que, a su vez, disminuyen la secreción suprarrenal de aldosterona. Afortunadamente, el síndrome de Liddle se puede tratar con amilorida diurética, que bloquea la actividad excesiva de ENaC.

Tratamiento de la insuficiencia renal mediante trasplante o diálisis con un riñón artificial

La pérdida grave de la función renal, aguda o crónica, pone en peligro la vida y requiere la eliminación de productos de desecho tóxicos y la restauración del volumen y la composición de los fluidos corporales hacia la normalidad. Esto se puede lograr mediante un trasplante de riñón o mediante diálisis con un riñón artificial. Sobre 700.000 pacientes en los Estados Unidos están recibiendo actualmente algún tipo de terapia de ESRD.

El trasplante exitoso de un solo riñón de un donante a un paciente con ESRD puede restaurar la función renal a un nivel suficiente para mantener la homeostasis esencialmente normal de los fluidos corporales y electrolitos. Aproximadamente 19,000 trasplantes de riñón se realizan cada año en los Estados Unidos, pero más de 100,000 pacientes esperan un trasplante de riñón. Los pacientes que reciben trasplantes de riñón suelen vivir más y tienen menos problemas de salud que los que se mantienen con diálisis. Casi todos los pacientes requieren el mantenimiento de la terapia inmunosupresora para ayudar a prevenir el rechazo agudo y la pérdida del riñón trasplantado. Los efectos secundarios de los medicamentos que inhiben el sistema inmunológico incluyen un mayor riesgo de infecciones y algunos cánceres, aunque la cantidad de terapia inmunosupresora generalmente se puede reducir con el tiempo para reducir estos riesgos en gran medida.

Más de 475,000 personas en los Estados Unidos que tienen insuficiencia renal irreversible o extirpación renal total se mantienen crónicamente mediante diálisis con riñones artificiales. La diálisis también se usa en ciertos tipos de AKI para ayudar al paciente hasta que los riñones reanuden su función. Si la pérdida de la función renal es irreversible, es necesario realizar diálisis de forma crónica para mantener la vida. Debido a que la diálisis no puede mantener una composición de fluidos corporales completamente normal y no puede reemplazar todas las funciones múltiples realizadas por los riñones, la salud de los pacientes que se mantiene con el uso de riñones artificiales generalmente permanece significativamente afectada.

Principios básicos de la diálisis

El principio básico del riñón artificial es hacer pasar la sangre a través de canales sanguíneos diminutos delimitados por una membrana delgada. En el otro lado de la membrana hay una*líquido dializante* en el que pasan sustancias no deseadas en la sangre por difusión.

Figura 32-8. muestra los componentes de un tipo de riñón artificial en el que la sangre fluye continuamente entre dos membranas delgadas de celofán; fuera de la membrana hay un líquido dializante. El celofán es lo suficientemente poroso como para permitir que los componentes del plasma, excepto las proteínas plasmáticas, se difundan en ambas direcciones: del plasma al líquido dializante o del líquido dializante al plasma. Si la concentración de una sustancia es mayor en el plasma que en el líquido dializante, habrá una*neto* transferencia de la sustancia del plasma al líquido dializante.

La velocidad de movimiento del soluto a través de la membrana dializante depende de lo siguiente: (1) el gradiente de concentración del soluto entre las dos soluciones; (2) la permeabilidad de la membrana al soluto; (3) el área de la superficie de la membrana; y (4) el tiempo que la sangre y el fluido permanecen en contacto con la membrana.

Cuadro 32-7 Comparación de líquido dializante con normal y plasma urémico

Constitucion	Normal Plasma	Dializar Líquido	Urémico Plasma
Electrolitos (mEq / L)			
N / A$^+$	142	133	142
K^+	5	1.0	7
California^{2+}	3	3,0	2
Mg^{2+}	1,5	1,5	1,5
Cl^-	107	105	107
HCO_3	24	35,7	14
Lactato$^-$	1.2	1.2	1.2
HPO_4^{2-}	3	0	9
Urate$^-$	0,3	0	2
Sulfato$^=$	0,5	0	3
No electrolitos			
Glucosa	100	125	100
Urea	26	0	200
Creatinina	1	0	6

Por lo tanto, la velocidad máxima de transferencia de solutos ocurre inicialmente cuando el gradiente de concentración es mayor (cuando se inicia la diálisis) y se ralentiza a medida que se disipa el gradiente de concentración. En un sistema de flujo, como es el caso de la hemodiálisis, en el que la sangre y el líquido de dializado fluyen a través del riñón artificial, se puede reducir la disipación del gradiente de concentración y optimizar la difusión del soluto a través de la membrana, aumentando la velocidad de flujo. de la sangre, líquido dializante o ambos.

En el funcionamiento normal del riñón artificial, la sangre fluye de forma continua o intermitente hacia la vena. La cantidad total de sangre en el riñón artificial en un momento dado suele ser inferior a 500 mililitros, la velocidad de flujo puede ser de varios cientos de mililitros por minuto y el área de superficie de difusión total es de entre 0,6 y 2,5 m.^{2}. Para evitar la coagulación de la sangre en el riñón artificial, se infunde una pequeña cantidad de heparina en la sangre cuando ingresa al riñón artificial. Además de la difusión de solutos, la transferencia de masa de solutos y agua se puede producir aplicando una presión hidrostática para forzar el fluido y los solutos a través de las membranas del dializador; este tipo de filtración se llama *flujo a granel* o *hemofiltración.*

Líquido dializante

Cuadro 32-7 compara los componentes de un líquido dializante típico con los del plasma normal y urémico. Tenga en cuenta que las concentraciones de iones y otras sustancias en el líquido de diálisis no son las mismas que las concentraciones en el plasma normal o en el plasma urémico. En cambio, se ajustan a los niveles necesarios para provocar el movimiento adecuado de agua y solutos a través de la membrana durante la diálisis.

Tenga en cuenta que no hay fosfato, urea, urato, sulfato o creatinina en el líquido dializante; sin embargo, estas sustancias están presentes en altas concentraciones en la sangre urémica. Por tanto, cuando un paciente urémico se somete a diálisis, estas sustancias se pierden en grandes cantidades en el líquido dializante.

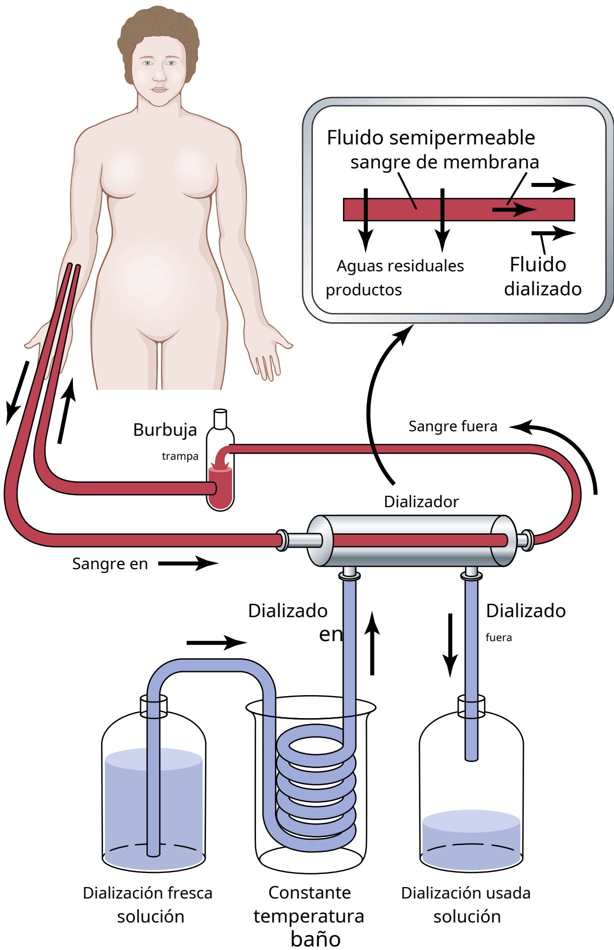


Figura 32-8. Principios de la diálisis con riñón artificial.

La eficacia del riñón artificial puede presionado en términos de la cantidad de plasma que se elimina de diferentes sustancias cada minuto, que, como se analiza en Capitulo 28, es el medio principal para expresar la eficacia funcional de los propios riñones para eliminar las sustancias no deseadas del organismo. La mayoría de los riñones artificiales pueden eliminar la urea del plasma a una velocidad de 100 a 225 ml / min, lo que demuestra que al menos para la excreción de urea, el riñón artificial puede funcionar aproximadamente dos veces más rápido que dos riñones normales juntos, cuya depuración de urea es solo 70 ml / min. Sin embargo, el riñón artificial se usa solo de 4 a 6 horas al día, tres veces a la semana. Por tanto, el aclaramiento plasmático global sigue estando considerablemente limitado cuando el riñón artificial sustituye a los riñones normales. Además, es importante tener en cuenta que el riñón artificial no puede reemplazar algunas de las otras funciones de los riñones, como la secreción de eritropoyetina, que es necesaria para la producción de glóbulos rojos.

Bibliografía

Anders HJ, Huber TB, Isermann B, Schiffer M: ERC en diabetes: enfermedad renal diabética versus enfermedad renal no diabética. Nat Rev Nephrol 14: 361, 2018.

Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD: Enfermedad renal poliquística autosómica dominante. Lancet 393: 919, 2019.

Docherty MH, O'Sullivan ED, Bonventre JV, Ferenbach DA: Senescencia celular en el riñón. J Am Soc Nephrol 30: 726, 2019.

Ellison DH, Felker GM: Tratamiento diurético en insuficiencia cardíaca. N Engl J Med 377: 1964, 2017.

Ernst ME, Moser M: Uso de diuréticos en pacientes con hipertensión. N Engl J Med 361: 2153, 2009.

Gonzalez-Vicente A, Saez F, Monzon CM, Asirwatham J, Garvin JL: transporte de sodio de extremidades ascendentes gruesas en la patogenia de la hipertensión. Physiol Rev 99: 235, 2019.

Griffin KA: Daño renal hipertensivo y progresión de la enfermedad renal crónica. Hipertensión 70: 687, 2017.

Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME: Obesidad, disfunción renal e hipertensión: vínculos mecanicistas. Nature Reviews Nephrology 15: 367, 2019.

Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, et al: Hipertensión: fisiología y fisiopatología. Compr Physiol 2: 2393, 2012. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al: Obesidad, hipertensión y enfermedad renal crónica. Int J Nephrol Renovasc Dis 7:75, 2014. Hommos MS, Glassock RJ, Regla AD: cambios estructurales y funcionales en los riñones humanos con envejecimiento saludable. J Am Soc Nephrol 28: 2838, 2017.

Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, et al: Epidemiología global y resultados de la lesión renal aguda. Nat Rev Nephrol 14: 607, 2018.

Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, Bellien J, et al: Estructura y función del endotelio en la salud y enfermedad renal. Nat Rev Nephrol 15:87, 2019.

Kellum JA, Prowle JR: Paradigmas de la lesión renal aguda en el entorno de cuidados intensivos. Nat Rev Nephrol 14: 217, 2018.

Kumar S: Vías celulares y moleculares de reparación renal después de una lesión renal aguda. Riñón Int 93:27, 2018.

Mattson DL: Mecanismos inmunitarios de la hipertensión sensible a la sal y el daño de los órganos terminales renales. Nat Rev Nephrol 15: 290, 2019. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, et al: Enfermedad renal crónica. Nat Rev Dis Primers 23 de noviembre de 2017; 3: 17088. doi: 10.1038 / nrdp.2017.88

Rossier BC, Baker ME, Studer RA: Transporte de sodio epitelial y su control por la aldosterona: la historia de nuestro entorno interno revisada. Physiol Rev 95: 297, 2015.

Sethi S, Fervenza FC: Glomerulonefritis membranoproliferativa: una nueva mirada a una entidad antigua. N Engl J Med 366: 1119, 2012.

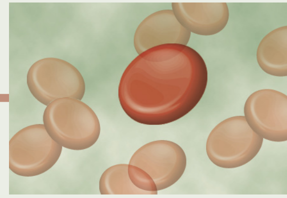
Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, et al: glomerulopatía C3: comprensión de una enfermedad renal rara impulsada por el complemento. Nat Rev Nephrol 15: 129, 2019.

Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P: Cambios en la epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad renal crónica asociada. Nat Rev Nephrol 12:73, 2016.

Tolwani A: Terapia de reemplazo renal continua para la lesión renal aguda. N Engl J Med 367: 2505, 2012.

Centro Coordinador USRDS. Sistema de datos renales de Estados Unidos. http://www.usrds.org/.

Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F: Enfermedad de cambios mínimos. Clin J Am Soc Nephrol 12: 332, 2017.



CAPÍTULO 3 3

Glóbulos rojos, anemia y Policitemia

En este capítulo, comenzamos a discutir el *células de sangre* y celdas del *sistema de macrófagos* y *sistema linfático*. Primero presentamos las funciones de los glóbulos rojos (RBC), que son las células más abundantes de la sangre y son necesarias para el suministro de oxígeno a los tejidos.

CÉLULAS DE SANGRE ROJA (ERITROCITOS)

Una función importante de los glóbulos rojos, también conocida como *eritrocitos*, es transportar *hemoglobina*, que, a su vez, transporta oxígeno desde los pulmones a los tejidos. En algunos animales, incluidos muchos invertebrados, la hemoglobina circula como proteína libre en los fluidos circulatorios y no está incluida en los glóbulos rojos. Cuando está libre en el plasma humano, aproximadamente el 3% se filtra a través de la membrana capilar hacia los espacios tisulares o a través de la membrana glomerular del riñón hacia el filtrado glomerular cada vez que la sangre pasa a través de los capilares. Por lo tanto, la hemoglobina debe permanecer dentro de los glóbulos rojos para realizar sus funciones en humanos de manera efectiva.

Los glóbulos rojos tienen otras funciones además del transporte de hemoglobina. Por ejemplo, contienen una gran cantidad de *anhídrido carbónico*, una enzima que cataliza la reversión reacción posible entre el dióxido de carbono (CO_2) y agua para formar ácido carbónico (H_2CO_3), aumentando la velocidad de esta reacción varios miles de veces. La rapidez de esta reacción hace posible que el agua de la sangre transporte enormes cantidades de CO_2 en forma de bicarbonato ion (HCO_3^-) de los tejidos a los pulmones, donde se encuentra reconvertido a CO_2 y expulsado a la atmósfera como producto de desecho corporal. La hemoglobina en las células es una excelente *tampón ácido-base* (como ocurre con la mayoría de las proteínas), los glóbulos rojos son responsables de la mayor parte del poder amortiguador ácido-base de la sangre completa.

Forma y tamaño de los glóbulos rojos. RBC normales, que se muestran en **Figura 33**-3, son discos bicóncavos que tienen un diámetro medio de aproximadamente 7,8 micrómetros y un espesor de 2,5 micrómetros en el punto más grueso y 1 micrómetro o menos en el centro. El volumen promedio de los glóbulos rojos es de 90 a 95 micrómetros cúbicos.

Las formas de los glóbulos rojos pueden cambiar notablemente a medida que las células se aprietan a través de los capilares. En realidad, el RBC se asemeja a una bolsa que se puede deformar en casi cualquier forma. Además, debido a que la célula normal tiene un gran exceso de membrana celular para la cantidad de material en su interior, la deformación no estira mucho la membrana y, en consecuencia, no rompe la célula, como sería el caso de muchas otras células.

Concentración de glóbulos rojos en sangre. En hombres sanos, el número medio de glóbulos rojos por milímetro cúbico es de 5.200.000 (± 300.000); en mujeres sanas, es 4.700.000 (± 300.000). Las personas que viven en altitudes elevadas tienen una mayor cantidad de glóbulos rojos, como se analiza más adelante.

Cantidad de hemoglobina en las células. Los glóbulos rojos pueden concentrar hemoglobina en el líquido celular hasta aproximadamente 34 g / 100 ml de células. La concentración no supera este valor porque este es el límite metabólico del mecanismo de formación de hemoglobina de la célula. Además, en personas normales, el porcentaje de hemoglobina casi siempre está cerca del máximo en cada célula. Sin embargo, cuando la formación de hemoglobina es deficiente, el porcentaje de hemoglobina en las células puede caer considerablemente por debajo de este valor y el volumen de los glóbulos rojos también puede disminuir debido a la disminución de la hemoglobina para llenar la célula.

Cuando el hematocrito (el porcentaje de sangre que se compone de células, normalmente, del 40% al 45%) y la cantidad de hemoglobina en cada célula respectiva son normales, la sangre total de los hombres contiene un promedio de 15 g de hemoglobina / 100 ml; para las mujeres, contiene una media de 14 g de hemoglobina / 100 ml.

Como se discutió en relación con el transporte sanguíneo de oxígeno en Capítulo 41, cada gramo de hemoglobina se puede combinar con 1,34 ml de oxígeno si la hemoglobina está saturada al 100%. Por lo tanto, en el hombre promedio, se puede transportar un máximo de aproximadamente 20 mililitros de oxígeno en combinación con hemoglobina por cada 100 mililitros de sangre, y en la mujer se pueden transportar 19 mililitros de oxígeno.

PRODUCCIÓN DE CÉLULAS DE SANGRE ROJA

Áreas del cuerpo que producen glóbulos rojos. En las primeras semanas de la vida embrionaria, los glóbulos rojos nucleados primitivos se producen en el *saco vitelino*. Durante el trimestre medio de gestación, el *hígado* es el órgano principal para la producción de glóbulos rojos, pero también se producen cantidades razonables en

los *bazo* y *ganglios linfáticos*. Luego, durante el último mes de gestación y después del nacimiento, los glóbulos rojos se producen exclusivamente en el*médula ósea*. Como se ilustra en

Figura 33-1, la médula de esencialmente

todos los huesos producen glóbulos rojos hasta que una persona tiene aproximadamente 5 años. La médula de los huesos largos, a excepción de las porciones proximales del húmero y la tibia, se vuelve grasa y no produce más glóbulos rojos después de aproximadamente los 20 años. Más allá de esta edad, la mayoría de los glóbulos rojos continúan produciéndose en la médula de los huesos membranosos, como las vértebras, el esternón, las costillas y los huesos ilíacos. Incluso en estos huesos, la médula ósea se vuelve menos productiva a medida que aumenta la edad.

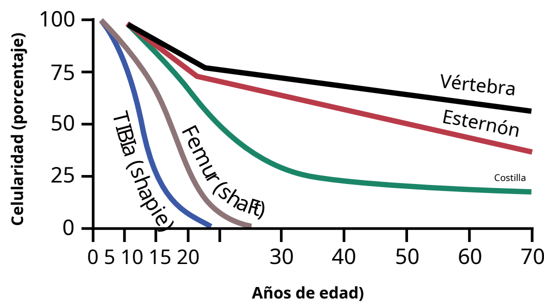


Figura 33-1. Tasas relativas de producción de glóbulos rojos en el hueso. médula ósea de diferentes huesos a diferentes edades.

Génesis de las células sanguíneas

Células madre hematopoyéticas multipotenciales, inductores del crecimiento e inductores de la diferenciación. Las células sanguíneas comienzan su vida en la médula ósea a partir de un solo tipo de célula llamada *célula madre hematopoyética multipotencial*, de la cual se derivan eventualmente todas las células de la sangre circulante. **Figura 33**-2 muestra las sucesivas divisiones de las células multipotenciales para formar las diferentes células sanguíneas circulantes. A medida que estas células se reproducen, una pequeña parte de ellas permanece exactamente como las células multipotenciales originales y se retiene en la médula ósea para mantener su suministro, aunque su número disminuye con la edad. La mayoría de las células reproducidas, sin embargo, se diferencian para formar los otros tipos de células, que se muestran a la derecha en**Figura 33**-2. Las células en etapa intermedia son muy parecidas a las células madre multipotenciales, aunque ya se han comprometido con una línea particular de células; estos se llaman*células madre comprometidas*. Las diferentes células madre comprometidas, cuando se cultivan en cultivo, producirán

colonias de tipos específicos de células sanguíneas. Una célula madre comprometida que produce eritrocitos se llama*unidad formadora de colonias: eritrocitos*, y la abreviatura CFU-E se utiliza para designar este tipo de célula madre. Asimismo, las unidades formadoras de colonias que forman granulocitos y monocitos tienen la designación CFU-GM, y así sucesivamente.

El crecimiento y la reproducción de las diferentes células madre están controlados por múltiples proteínas llamadas *inductores de crecimiento*.

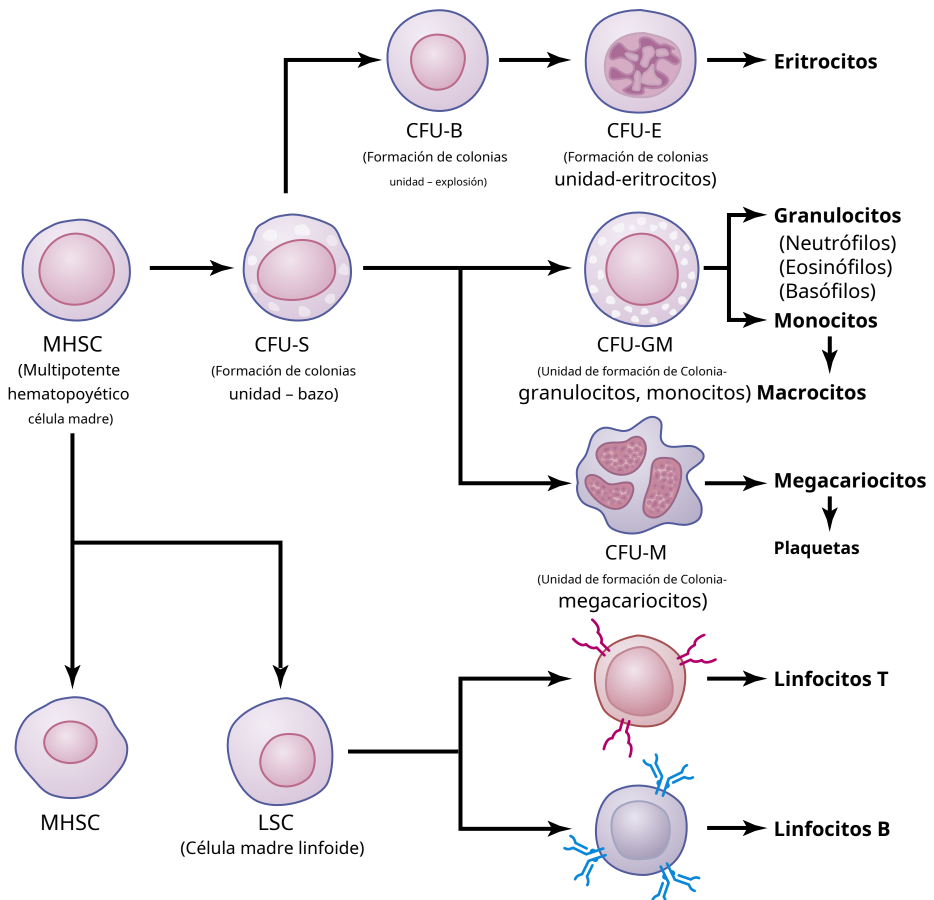


Figura 33-2. Formación de múltiples células sanguíneas diferentes a partir de la célula madre hematopoyética multipotente original en la médula ósea.

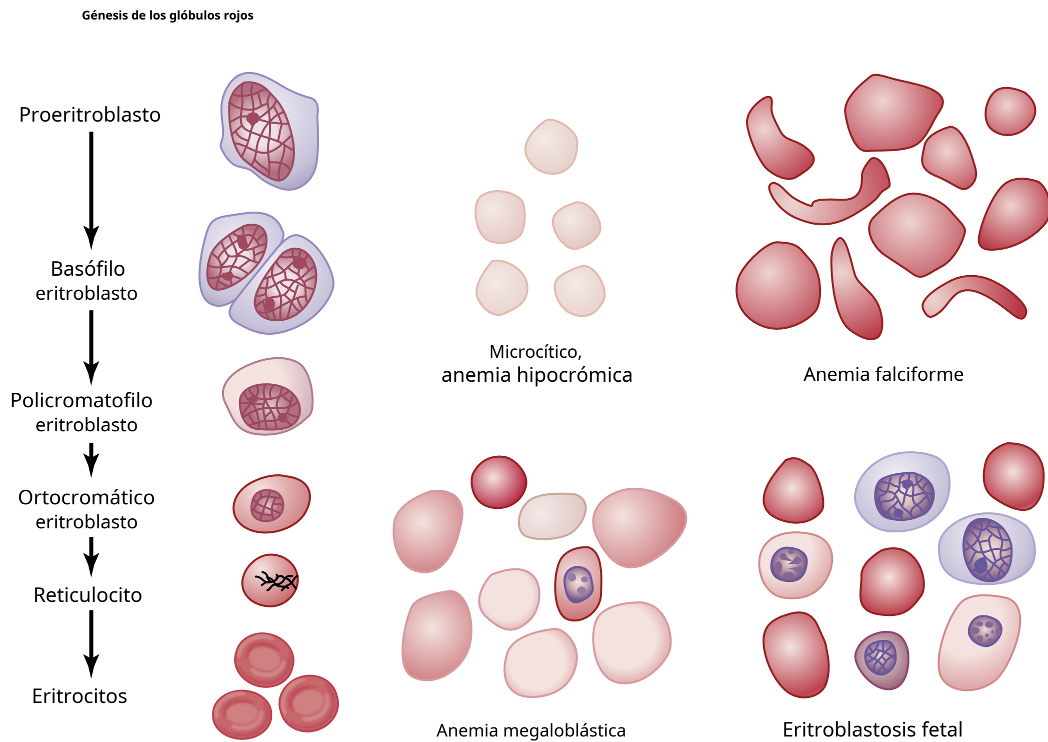


Figura 33-3. Génesis de los glóbulos rojos normales (RBC) y características de los RBC en diferentes tipos de anemias.

Se han descrito al menos cuatro importantes inductores del crecimiento, cada uno con características diferentes. Uno de estos, *interleucina-3*, promueve el crecimiento y la reproducción de prácticamente todos los diferentes tipos de células madre comprometidas, mientras que las otras inducen el crecimiento de solo tipos específicos de células.

Los inductores de crecimiento promueven el crecimiento pero no la diferenciación de las células, que es la función de otro conjunto de proteínas llamadas *inductores de diferenciación*. Cada uno de estos inductores de diferenciación hace que un tipo de célula madre comprometida diferencie uno o más pasos hacia una célula sanguínea adulta final.

La formación de los inductores del crecimiento y de los inductores de la diferenciación está controlada por factores externos a la médula ósea. Por ejemplo, en el caso de los glóbulos rojos, la exposición de la sangre a un nivel bajo de oxígeno durante un tiempo prolongado provoca la inducción del crecimiento, la diferenciación y la producción de un número mucho mayor de glóbulos rojos, como se analiza más adelante en este capítulo. En el caso de algunos de los glóbulos blancos, las enfermedades infecciosas provocan el crecimiento, la diferenciación y la eventual formación de tipos específicos de glóbulos blancos que se necesitan para combatir cada infección.

Etapas de diferenciación de los glóbulos rojos

La primera celda que se puede identificar como perteneciente a la serie RBC es la *proeritroblasto*, mostrado en el punto de partida en **Figura 33**-3. Con la estimulación adecuada, se forman un gran número de estas células a partir de las células madre CFU-E.

Una vez que se ha formado el proeritroblasto, se divide varias veces y finalmente forma muchos glóbulos rojos maduros. Las células de primera generación se llaman *eritroblastos basófilos* porque tiñen con tintes básicos. La hemoglobina aparece por primera vez en*eritroblastos policromatófilos*. En las generaciones siguientes, como se muestra en**Figura 33**-3, las células se llenan de hemoglobina a una concentración de alrededor del 34%, el núcleo se condensa a un tamaño pequeño y su remanente final es absorbido o extruido de la célula. Al mismo tiempo, el retículo endoplásmico también se reabsorbe. La celda en esta etapa se llama*reticulocito* porque todavía contiene una pequeña cantidad de material basófilo, que consiste en restos del aparato de Golgi, mitocondrias y algunos otros orgánulos citoplasmáticos. Durante esta etapa de reticulocitos, las células pasan de la médula ósea a los capilares sanguíneos por*diapédesis* (apretando a través de los poros de la membrana capilar).

El material basófilo restante en el reticulocito normalmente desaparece dentro de 1 a 2 días, y la célula es entonces un *eritrocito maduro*. Debido a la corta vida de los reticulocitos, su concentración entre todos los glóbulos rojos suele ser ligeramente inferior al 1%.

La eritropoyetina regula la producción de glóbulos rojos

La masa total de glóbulos rojos en el sistema circulatorio está regulada dentro de límites estrechos y, por lo tanto, (1) siempre hay disponible una cantidad adecuada de glóbulos rojos para proporcionar suficiente transporte de oxígeno desde los pulmones a los tejidos, pero (2) las células no se vuelven tan numerosos que impiden el flujo sanguíneo. Este mecanismo de control se esquematiza en**Figura 33**-4 y se describe en las siguientes secciones.

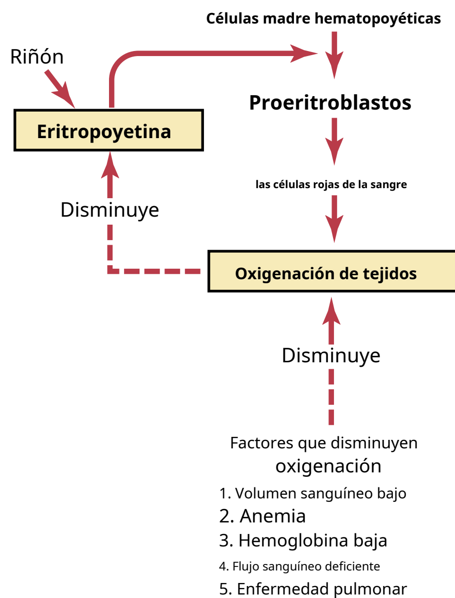


Figura 33-4. Función del mecanismo de la eritropoyetina para aumentar la producción de glóbulos rojos cuando disminuye la oxigenación de los tejidos.

Oxigenación de tejidos: regulador esencial de la producción de glóbulos rojos. Las condiciones que disminuyen la cantidad de oxígeno transportado a los tejidos normalmente aumentan la tasa de producción de glóbulos rojos. Por lo tanto, cuando una persona se vuelve extremadamente*anémico* como resultado de una hemorragia o cualquier otra afección, la médula ósea comienza a producir grandes cantidades de glóbulos rojos. Además, la destrucción de la mayor parte de la médula ósea, especialmente mediante la terapia de rayos X, causa hiperplasia de la médula ósea restante en un intento de suplir la necesidad de glóbulos rojos del cuerpo.

En muy *altitudes altas*, donde la cantidad de oxi-
El gen en el aire disminuye considerablemente, se transporta una cantidad insuficiente de oxígeno a los tejidos y la producción de glóbulos rojos aumenta considerablemente. En este caso, no es la concentración de glóbulos rojos en la sangre lo que controla la producción de glóbulos rojos, sino la cantidad de oxígeno transportado a los tejidos en relación con la demanda de oxígeno de los tejidos.

Varias enfermedades de la circulación que disminuyen el flujo sanguíneo tisular, particularmente aquellas que causan falla en la absorción de oxígeno por la sangre a su paso por los pulmones, también pueden aumentar la tasa de producción de glóbulos rojos. Este resultado es especialmente evidente en casos prolongados.*falla cardiaca* y en muchos *Enfermedades pulmonares* porque la hipoxia tisular resultante de estas afecciones aumenta la producción de glóbulos rojos, con un aumento resultante del hematocrito y, por lo general, del volumen sanguíneo total.

La hipoxia aumenta la formación de eritropoyetina que estimula la producción de glóbulos rojos. El principal estímulo para la producción de glóbulos rojos en un estado bajo de oxígeno es una hormona circulante llamada *eritropoyetina*, una glicoproteína con un peso molecular de aproximadamente 34.000. En ausencia de eritropoyetina, la hipoxia tiene poco o ningún efecto para estimular la producción de glóbulos rojos. Sin embargo, cuando el sistema de eritropoyetina es funcional, la hipoxia provoca un marcado aumento en la producción de eritropoyetina y la eritropoyetina, a su vez, aumenta la producción de glóbulos rojos hasta que se alivia la hipoxia.

La eritropoyetina se forma principalmente en los riñones. Normalmente, alrededor del 90% de toda la eritropoyetina se forma en los riñones y el resto se forma principalmente en el hígado. No se sabe exactamente en qué parte de los riñones se forma la eritropoyetina. Algunos estudios han sugerido que la eritropoyetina es secretada principalmente por células intersticiales similares a fibroblastos que rodean los túbulos en la corteza y la médula externa, donde ocurre gran parte del consumo de oxígeno del riñón. Es probable que otras células, incluidas las células del epitelio renal, también secreten eritropoyetina en respuesta a la hipoxia.

La hipoxia del tejido renal conduce a un aumento de los niveles tisulares de *factor-1 inducible por hipoxia* (HIF-1), que sirve como factor de transcripción para un gran número de genes inducibles por hipoxia, incluido el gen de la eritropoyetina. HIF-1 se une a un *elemento de respuesta a la hipoxia* en el gen de la eritropoyetina, induciendo la transcripción del ARN mensajero y, en última instancia, aumentando la síntesis de eritropoyetina.

A veces, la hipoxia en otras partes del cuerpo, pero no en los riñones, estimula la secreción de eritropoyetina en los riñones, lo que sugiere que podría haber algún sensor no renal que envíe una señal adicional a los riñones para producir esta hormona. En particular, la noradrenalina y la epinefrina y varias de las prostaglandinas estimulan la producción de eritropoyetina.

Cuando se extraen ambos riñones de una persona, o cuando los riñones son destruidos por una enfermedad renal, la persona invariablemente se vuelve muy anémica. Esto se debe a que el 10% de la eritropoyetina normal que se forma en otros tejidos (principalmente en el hígado) es suficiente para causar solo de un tercio a la mitad de la formación de glóbulos rojos que necesita el cuerpo.

La eritropoyetina estimula la producción de proeritroblastos a partir de células madre hematopoyéticas. Cuando se coloca a un animal o una persona en una atmósfera con poco oxígeno, la eritropoyetina comienza a formarse en minutos u horas y alcanza la producción máxima en 24 horas. Sin embargo, casi no aparecen nuevos glóbulos rojos en la sangre circulante hasta aproximadamente 5 días después. A partir de esto, así como de otros estudios, se ha determinado que el efecto importante de la eritropoyetina es estimular la producción de proeritroblastos a partir de células madre hematopoyéticas en la médula ósea. Además, una vez que se forman los proeritroblastos, la eritropoyetina hace que estas células pasen más rápidamente por las diferentes etapas eritroblásticas de lo que lo hacen normalmente, acelerando aún más la producción de nuevos glóbulos rojos. La rápida producción de células continúa mientras la persona permanezca en un estado bajo de oxígeno o hasta que se hayan producido suficientes glóbulos rojos para transportar cantidades adecuadas de oxígeno a los tejidos a pesar del bajo nivel de oxígeno; en este momento, la tasa de producción de eritropoyetina disminuye a un nivel que mantendrá el número requerido de glóbulos rojos pero no un exceso.

En ausencia de eritropoyetina, la médula ósea forma pocos glóbulos rojos. En el otro extremo, cuando se forman grandes cantidades de eritropoyetina, y si se dispone de suficiente hierro y otros nutrientes necesarios, la tasa de producción de glóbulos rojos puede aumentar hasta quizás 10 o más veces lo normal. Por lo tanto, el mecanismo de eritropoyetina para controlar la producción de glóbulos rojos es poderoso.

La maduración de los glóbulos rojos requiere Vitamina B_{12} (Cianocobalamina) y ácido fólico

Debido a la continua necesidad de reponer los glóbulos rojos, las células eritropoyéticas de la médula ósea se encuentran entre las células de más rápido crecimiento y reproducción en todo el cuerpo. Por lo tanto, como era de esperar, su maduración y tasa de producción se ven muy afectadas por el estado nutricional de una persona.

Especialmente importante para la maduración final de los glóbulos rojos. son dos vitaminas, *Vitamina B_{12}* y *ácido fólico*. Ambas vitaminas son esenciales para la síntesis de ADN porque cada una, de una manera diferente, se requiere para la formación de trifosfato de timidina, uno de los bloques de construcción esenciales de ADN. Por lo tanto, la falta de vitamina B_{12} o ácido fólico causa ADN anormal y disminuido y, en consecuencia, falla ura de la maduración nuclear y la división celular. Además, las células eritroblásticas de la médula ósea, además de no proliferar rápidamente, producen principalmente glóbulos rojos más grandes de lo normal llamados *macrocitos*, que tienen una membrana endeble y a menudo son irregulares, grandes y ovalados en lugar del disco bicóncavo habitual. Estas células mal formadas, después de ingresar a la sangre circulante, son capaces de transportar oxígeno normalmente, pero su fragilidad hace que tengan una vida corta, de la mitad a un tercio de lo normal. Por lo tanto, deficiencia de vitamina B_{12} o el ácido fólico causa *fallo de maduración* en el proceso de eritropoyesis.

Anemia por falta de maduración causada por mala absorción ción de vitamina B_{12} Del tracto gastrointestinal: anemia perniciosa. Una causa común de maduración de glóbulos rojos la falta de ración es la falta de absorción de vitamina B_{12} del tracto gastrointestinal. Esta situación ocurre a menudo en el enfermedad *anemia perniciosa*, en el que la anomalía básica es una *mucosa gástrica atrófica* que no produce secreciones gástricas normales. Las células parietales de las glándulas gástricas secretan una glicoproteína llamada *Factor intrínseco*, que comprende bines con vitamina B_{12} en la comida y hace que la B_{12} disponible para ser absorbido por el intestino de la siguiente manera:

1. El factor intrínseco se une estrechamente a la vitamina B_{12}. En este estado unido, la vitamina B_{12} está protegido de la digestión por las secreciones gastrointestinales.
2. Aún en el estado unido, el factor intrínseco se une a sitios receptores específicos en las membranas del borde en cepillo de las células de la mucosa en el íleon.
3. Vitamina B_{12} luego se transporta a la sangre durante las próximas horas por el proceso de pinocitosis, llevando el factor intrínseco y la vitamina juntos a través de la membrana.

La falta de factor intrínseco, por lo tanto, disminuye la disponibilidad ity de vitamina B_{12} debido a una mala absorción de la vitamina.

Una vez vitamina B_{12} ha sido absorbido por el tracto gastrointestinal, primero se almacena en grandes cantidades en el hígado y luego se libera lentamente según sea necesario por la médula ósea hilera. La cantidad mínima de vitamina B_{12} requerido cada día para mantener la maduración normal de los glóbulos rojos es solo de 1 a 3 microgramos, y el almacenamiento normal en el hígado y otros tejidos corporales es aproximadamente 1000 veces esta cantidad. Por lo tanto, 3 a 4 años de vitamina B defectuosa$_{12}$ Por lo general, se requiere absorción para causar anemia por falla de maduración.

Anemia por falta de maduración causada por deficiencia de ácido fólico (ácido pteroilglutámico). El ácido fólico es un componente normal de las verduras, algunas frutas y carnes (especialmente el hígado). Sin embargo, se destruye fácilmente durante la cocción. Además, las personas con anomalías en la absorción gastrointestinal, como la enfermedad del intestino delgado que se presenta con frecuencia, llamada *bebedero*, a menudo tienen serias dificultades absorbiendo tanto el ácido fólico como la vitamina B_{12}. Por lo tanto, en muchos casos de falla en la maduración, la causa es la deficiencia. de la absorción intestinal de ácido fólico y vitamina B_{12}.

FORMACIÓN DE HEMOGLOBINA

La síntesis de hemoglobina comienza en eritroblastos policromatófilos y continúa incluso en la etapa de reticulocitos de los glóbulos rojos. Por lo tanto, cuando los reticulocitos abandonan la médula ósea y pasan al torrente sanguíneo, continúan formando cantidades minúsculas de hemoglobina durante un día más o menos hasta que se conviertan en eritrocitos maduros.

Figura 33-5 muestra los pasos químicos básicos en la formación de hemoglobina. Primero, succinil-CoA, que se forma en el ciclo metabólico de Krebs (como se explica en Capítulo 68), se une a la glicina para formar una molécula de pirrol. A su vez, cuatro pirroles se combinan para formarmprotoporfirina IX, que luego se combina con el hierro para formar la *hemo* molécula. Finalmente, cada molécula de hemo se combina con una cadena polipeptídica larga, una *globina* sintetizado por los ribosomas, formando una subunidad de hemoglobina llamada *cadena de hemoglobina* (**Figura 33**-6). Cada cadena tiene un peso molecular de aproximadamente 16.000; cuatro de estas cadenas, a su vez, se unen libremente para formar la molécula de hemoglobina completa.

Hay varias variaciones leves en las diferentes cadenas de subunidades de hemoglobina, dependiendo del aminoácido

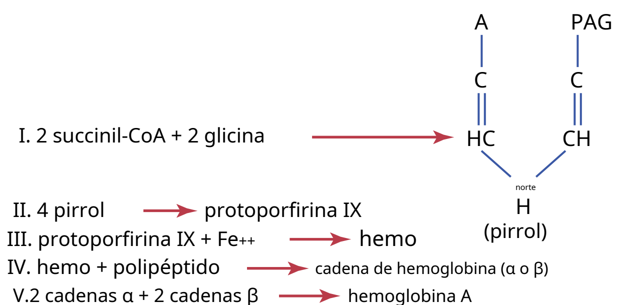


Figura 33-5. Formación de hemoglobina.

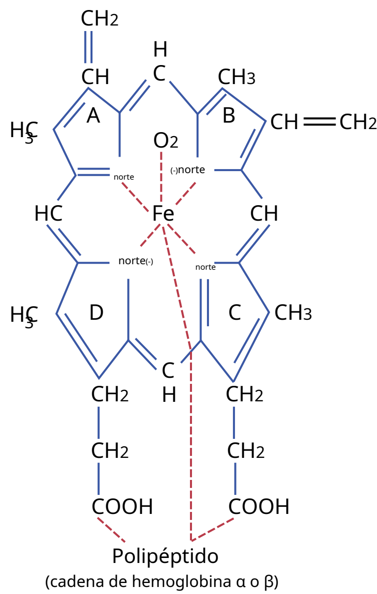


Figura 33-6. Estructura básica del resto hemo, que muestra una de las cuatro cadenas hemo que, junto con el polipéptido de globina, se unen para formar la molécula de hemoglobina.

composición de la porción polipeptídica. Los diferentes tipos de cadenas se designan como*cadenas alfa (α), cadenas beta (β), cadenas gamma (γ),* y *(δ) cadenas delta.* La forma más común de hemoglobina en adultos, *hemoglobina A*, es una combinación de *dos cadenas alfa* y *dos cadenas beta*. La hemoglobina A tiene un peso molecular de 64.458.

Debido a que cada cadena de hemoglobina tiene un grupo prostético hemo que contiene un átomo de hierro, y debido a que hay cuatro cadenas de hemoglobina en cada molécula de hemoglobina, se encuentran cuatro átomos de hierro en cada molécula de hemoglobina. Cada uno de estos puede unirse libremente a una molécula de oxígeno, lo que hace un total de cuatro moléculas de oxígeno (u ocho átomos de oxígeno) que pueden ser transportadas por cada molécula de hemoglobina.

Los tipos de cadenas de hemoglobina en la molécula de hemoglobina determinan la afinidad de unión de la hemoglobina por el oxígeno. Las anomalías de las cadenas también pueden alterar las características físicas de la molécula de hemoglobina. Por ejemplo, en*anemia falciforme*, el aminoácido *valina* es sustituido por *ácido glutamico* en un punto de cada una de las dos cadenas beta. Cuando este tipo de hemoglobina se expone a niveles bajos de oxígeno, forma cristales alargados dentro de los glóbulos rojos que a veces tienen 15 micrómetros de longitud. Estos cristales hacen que sea casi imposible que las células pasen a través de muchos capilares pequeños, y es probable que los extremos puntiagudos de los cristales rompan las membranas celulares y provoquen anemia de células falciformes.

La hemoglobina se combina de forma reversible con el oxígeno. La característica más importante de la molécula de hemoglobina es su capacidad para combinarse de forma flexible y reversible con el oxígeno. Esta capacidad se analiza en detalle enCapítulo 41 en relación con la respiración porque la función principal de la hemoglobina en el cuerpo es combinarse con el oxígeno en los pulmones

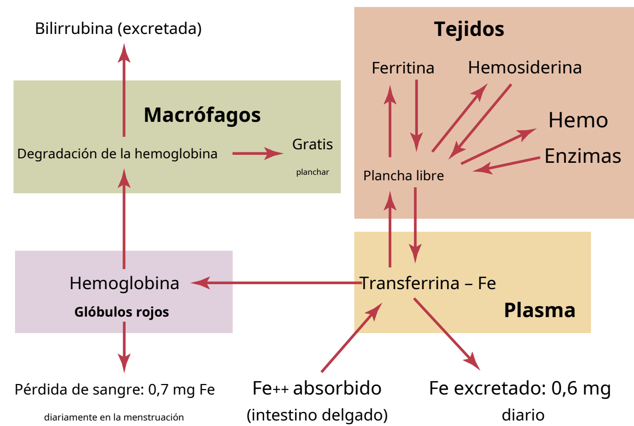


Figura 33-7. Transporte y metabolismo del hierro.

y luego liberar este oxígeno fácilmente en los capilares de los tejidos periféricos, donde la tensión gaseosa del oxígeno es mucho menor que en los pulmones.

Oxígeno *no* se combinan con los dos enlaces positivos del hierro en la molécula de hemoglobina. En cambio, se une libremente a uno de los llamados enlaces de coordinación del átomo de hierro. Este vínculo es extremadamente flojo, por lo que la combinación es fácilmente reversible. Además, el oxígeno no se convierte en oxígeno iónico, sino que se transporta como oxígeno molecular (compuesto por dos átomos de oxígeno) a los tejidos, donde, debido a la combinación suelta y fácilmente reversible, se libera en los fluidos tisulares todavía en forma de partículas moleculares. oxígeno en lugar de oxígeno iónico.

METABOLISMO DEL HIERRO

Debido a que el hierro es importante para la formación no solo de hemoglobina sino también de otros elementos esenciales en el cuerpo (p. Ej., *mioglobina, citocromos, citocromo oxidasa, peroxidasa,* y *catalasa*), es importante comprender los medios por los que se utiliza el hierro en el cuerpo. La cantidad total de hierro en el cuerpo tiene un promedio de 4 a 5 gramos, aproximadamente el 65% de los cuales se encuentra en forma de hemoglobina. Aproximadamente el 4% está en forma de mioglobina, el 1% está en forma de varios compuestos hemo que promueven la oxidación intracelular, el 0,1% se combina con la proteína transferrina en el plasma sanguíneo y el 15% al 30% se almacena para su uso posterior. , principalmente en el sistema reticuloendotelial y en las células del parénquima hepático, principalmente en forma de ferritina.

Transporte y almacenamiento de hierro. El transporte, almacenamiento y metabolismo del hierro en el cuerpo se esquematizan en **Figura 33**-7 y se puede explicar de la siguiente manera. Cuando el hierro se absorbe en el intestino delgado, se combina inmediatamente en el plasma sanguíneo con una beta globulina,*apotransferrina,* formar *transferrina,* que luego se transporta en el plasma. El hierro está débilmente unido a la transferrina y, en consecuencia, puede liberarse a cualquier célula de tejido en cualquier punto del cuerpo. El exceso de hierro en la sangre se deposita*especialmente* en los hepatocitos del hígado y menos en las células reticuloendoteliales de la médula ósea.

En el citoplasma celular, el hierro se combina principalmente con una proteína, *apoferritina,* formar *ferritina*. La apoferritina tiene un peso molecular de aproximadamente 460.000, y cantidades variables de hierro pueden combinarse en grupos de radicales de hierro con esta gran molécula; por lo tanto, la ferritina puede contener solo una pequeña o una gran cantidad de hierro. Este hierro almacenado como ferritina se llama *plancha de almacenamiento*.

Cantidades más pequeñas de hierro en el depósito de almacenamiento se encuentran en una forma extremadamente insoluble llamada *hemosiderina*. Esto es especialmente cierto cuando la cantidad total de hierro en el cuerpo es mayor de lo que puede acomodar la reserva de almacenamiento de apoferritina. La hemosiderina se acumula en las células en forma de grandes grupos que pueden observarse microscópicamente como partículas grandes. Por el contrario, las partículas de ferritina son tan pequeñas y están tan dispersas que, por lo general, solo se pueden ver en el citoplasma celular con un microscopio electrónico.

Cuando la cantidad de hierro en el plasma desciende, parte del hierro de la reserva de almacenamiento de ferritina se elimina fácilmente y se transporta en forma de transferrina en el plasma a las áreas del cuerpo donde se necesita. Una característica única de la molécula de transferrina es que se une fuertemente a los receptores en las membranas celulares de los eritroblastos en la médula ósea. Luego, junto con su hierro unido, se ingiere en los eritroblastos por endocitosis. Allí, la transferrina entrega el hierro directamente a las mitocondrias, donde se sintetiza el hemo. En personas que no tienen cantidades adecuadas de transferrina en la sangre, la imposibilidad de transportar hierro a los eritroblastos de esta manera puede causar graves*anemia hipocrómica* (es decir, glóbulos rojos que contienen mucha menos hemoglobina de lo normal).

Cuando los glóbulos rojos han vivido su vida útil de aproximadamente 120 días y se destruyen, las células monocitos-macrófagos ingieren la hemoglobina liberada de las células. Allí, el hierro se libera y se almacena principalmente en la reserva de ferritina para ser utilizado según sea necesario para la formación de nueva hemoglobina.

Pérdida diaria de hierro. Un hombre medio excreta alrededor de 0,6 mg de hierro al día, principalmente en las heces. Se pierden cantidades adicionales de hierro cuando se produce una hemorragia. Para una mujer, la pérdida de sangre menstrual adicional trae la pérdida de hierro a largo plazo a un promedio de alrededor de 1,3 mg / día.

Absorción de hierro del tracto intestinal

El hierro se absorbe en todas las partes del intestino delgado, principalmente mediante el siguiente mecanismo. El hígado secreta cantidades moderadas de*apotransferrina* en la bilis, que fluye a través del conducto biliar hacia el duodeno. Aquí, la apotransferrina se une al hierro libre y también a ciertos compuestos de hierro, como la hemoglobina y la mioglobina de la carne, dos de las fuentes más importantes de hierro en la dieta. Esta combinación se llama*transferrina*. A su vez, es atraído y se une a receptores en las membranas de las células epiteliales intestinales. Luego, por pinocitosis, la molécula de transferrina, que lleva su depósito de hierro, se absorbe en las células epiteliales y luego se libera en los capilares sanguíneos debajo de estas células en forma de*transferrina plasmática*.

La absorción de hierro de los intestinos es extremadamente lenta, a una velocidad máxima de solo unos pocos miligramos por día. Esta lenta tasa de absorción significa que incluso cuando hay enormes cantidades de hierro en los alimentos, solo se pueden absorber pequeñas proporciones.

Regulación del hierro corporal total controlando la tasa de absorción. Cuando el cuerpo se satura con hierro de modo que esencialmente toda la apoferritina en las áreas de almacenamiento de hierro ya está combinada con hierro, la tasa de absorción de hierro adicional del tracto intestinal disminuye notablemente. Por el contrario, cuando las reservas de hierro se agotan, la tasa de absorción probablemente puede acelerarse cinco o más veces lo normal. Por lo tanto, el hierro corporal total se regula principalmente alterando la tasa de absorción.

LA VIDA ÚTIL DE LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS ROJAS ES DE 120 DÍAS

Cuando los glóbulos rojos pasan de la médula ósea al sistema circulatorio, normalmente circulan un promedio de 120 días antes de ser destruidos. Aunque los glóbulos rojos maduros no tienen núcleo, mitocondrias o retículo endoplásmico, tienen enzimas citoplasmáticas que son capaces de metabolizar la glucosa y formar pequeñas cantidades de trifosfato de adenosina. Estas enzimas también hacen lo siguiente: (1) mantienen la flexibilidad de la membrana celular; (2) mantener el transporte de iones por la membrana; (3) mantener el hierro de la hemoglobina de las células en forma ferrosa en lugar de en forma férrica; y (4) prevenir la oxidación de las proteínas en los glóbulos rojos. Aun así, los sistemas metabólicos de los glóbulos rojos viejos se vuelven progresivamente menos activos y las células se vuelven cada vez más frágiles, presumiblemente porque sus procesos vitales se desgastan.

Una vez que la membrana de los glóbulos rojos se vuelve frágil, la célula se rompe durante el paso a través de algún punto estrecho de la circulación. Muchos de los glóbulos rojos se autodestruyen en el bazo, donde atraviesan la pulpa roja del bazo. Allí, los espacios entre las trabéculas estructurales de la pulpa roja, a través de los cuales deben pasar la mayoría de las células, tienen solo 3 micrómetros de ancho, en comparación con el diámetro de 8 micrómetros de los glóbulos rojos. Cuando se extrae el bazo, la cantidad de glóbulos rojos anormales antiguos que circulan en la sangre aumenta considerablemente.

Destrucción de hemoglobina por macrófagos. Cuando los glóbulos rojos revientan y liberan su hemoglobina, la hemoglobina es fagocitada casi de inmediato por los macrófagos en muchas partes del cuerpo, pero especialmente por las células de Kupffer del hígado y los macrófagos del bazo y la médula ósea. Durante las próximas horas o días, los macrófagos liberan hierro de la hemoglobina y lo devuelven a la sangre para ser transportado por la transferrina a la médula ósea para la producción de nuevos glóbulos rojos o al hígado y otros tejidos para su almacenamiento en forma de ferritina. La porción de porfirina de la molécula de hemoglobina es convertida por los macrófagos, a través de una serie de etapas, en el pigmento biliar.*bilirrubina,* que se libera a la sangre y luego se elimina del cuerpo por secreción a través del hígado hacia la bilis. Este proceso se discute en relación con la función hepática en Capítulo 71.

ANEMIAS

La anemia significa deficiencia de hemoglobina en la sangre, que puede ser causada por muy pocos glóbulos rojos o muy poca hemoglobina en las células. Algunos tipos de anemia y sus causas fisiológicas se describen en las siguientes secciones.

Anemia por pérdida de sangre. Después de una hemorragia rápida, el cuerpo reemplaza la porción líquida del plasma en 1 a 3 días, pero esta respuesta da como resultado una concentración baja de glóbulos rojos. Si no se produce una segunda hemorragia, la concentración de glóbulos rojos generalmente vuelve a la normalidad en 3 a 6 semanas.

Cuando se produce una pérdida crónica de sangre, con frecuencia una persona no puede absorber suficiente hierro de los intestinos para formar hemoglobina tan rápidamente como se pierde. Luego se producen glóbulos rojos que son mucho más pequeños de lo normal y tienen muy poca hemoglobina en su interior, lo que da lugar a*anemia microcítica hipocrómica*, que se muestra en **Figura 33**-3.

Anemia aplásica por disfunción de la médula ósea.

La aplasia de la médula ósea significa la falta de funcionamiento de la médula ósea. Por ejemplo, la exposición a dosis altas de radiación o quimioterapia para el tratamiento del cáncer puede dañar las células madre de la médula ósea, seguidas en unas pocas semanas por anemia. Asimismo, altas dosis de ciertos químicos tóxicos, como insecticidas o benceno en la gasolina, pueden causar el mismo efecto. En los trastornos autoinmunitarios, como el lupus eritematoso, el sistema inmunológico comienza a atacar las células sanas, como las células madre de la médula ósea, lo que puede provocar anemia aplásica. En aproximadamente la mitad de los casos de anemia aplásica se desconoce la causa, una afección llamada*anemia aplásica idiopática*. Las personas con anemia aplásica grave generalmente mueren a menos que sean tratadas con transfusiones de sangre, que pueden aumentar temporalmente la cantidad de glóbulos rojos, o mediante un trasplante de médula ósea.

Anemia megaloblástica. Basado en las discusiones anteriores de vitamina B_{12}, ácido fólico y factor intrínseco de la mucosa del estómago, se puede entender fácilmente que la pérdida de cualquiera de estos puede provocar una reproducción lenta de los eritroblastos en la médula ósea. Como resultado, los glóbulos rojos crecen demasiado, con formas extrañas y se llaman*megaloblastos*. Por tanto, la atrofia de la mucosa del estómago, como ocurre en*anemia perniciosa*, o pérdida de todo el estómago después de la cirugía total *gastrectomía* puede provocar anemia megaloblástica. Además, la anemia megaloblástica a menudo se desarrolla en pacientes que tienen *esprúe intestinal*, en el que ácido fólico, vitamina B_{12}, y otros compuestos de vitamina B se absorben mal. Porque el Los eritroblastos en estos estados no pueden proliferar lo suficientemente rápido como para formar un número normal de glóbulos rojos, los glóbulos rojos que se forman son en su mayoría de gran tamaño, tienen formas extrañas y membranas frágiles. Estas células se rompen fácilmente, dejando a la persona con una gran necesidad de una cantidad adecuada de glóbulos rojos.

Anemia hemolítica. Diferentes anomalías de los glóbulos rojos, muchas de las cuales se adquieren por vía hereditaria, hacen que las células se vuelvan frágiles, por lo que se rompen fácilmente a medida que atraviesan los capilares, especialmente a través del bazo. Aunque la cantidad de glóbulos rojos formados puede ser normal, o incluso mucho mayor de lo normal en algunas enfermedades hemolíticas, la vida útil de los glóbulos rojos frágiles es tan corta que las células se destruyen más rápido de lo que pueden formarse y se produce una anemia grave.

En *esferocitosis hereditaria*, los glóbulos rojos son muy pequeños y *esférico* en lugar de ser discos bicóncavos. Estas células no pueden resistir las fuerzas de compresión porque no tienen la estructura normal de membrana celular suelta, similar a una bolsa, de los discos bicóncavos. Al pasar a través de la pulpa esplénica y algunos otros lechos vasculares apretados, se rompen fácilmente incluso por una ligera compresión.

En *anemia falciforme*, que está presente en 0,3% a 1,0% de Negros de África Occidental y América, las células tienen un tipo anormal de hemoglobina llamado *hemoglobina S*, que contiene cadenas beta defectuosas en la molécula de hemoglobina, como se explicó anteriormente en este capítulo. Cuando esta hemoglobina se expone a bajas concentraciones de oxígeno, se precipita en cristales largos dentro de los glóbulos rojos. Estos cristales alargan la célula y le dan la apariencia de una hoz en lugar de un disco bicóncavo. La hemoglobina precipitada también daña la membrana celular, por lo que las células se vuelven muy frágiles y provocan una anemia grave. Estos pacientes experimentan con frecuencia un círculo vicioso de eventos llamado*crisis de la anemia de células falciformes*, en el que la baja tensión de oxígeno en los tejidos causa falciformes, lo que conduce a la rotura de glóbulos rojos, lo que provoca una disminución adicional de la tensión de oxígeno y aún más drepanocitosis y destrucción de glóbulos rojos. Una vez que se inicia el proceso, avanza rápidamente, lo que provoca una disminución grave de los glóbulos rojos en unas pocas horas y, en algunos casos, la muerte.

En *eritroblastosis fetal*, Los glóbulos rojos Rh positivos en el El feto es atacado por anticuerpos de una madre Rh negativa. Estos anticuerpos hacen que las células Rh positivas sean frágiles, lo que provoca una ruptura rápida y hace que el niño nazca con un caso grave de anemia. Esta condición se discute enCapítulo 36 en relación con el factor Rh de la sangre. La formación extremadamente rápida de nuevos glóbulos rojos para compensar las células destruidas en la eritroblastosis fetal causa una gran cantidad de*explosión* formas de glóbulos rojos que se liberan de la médula ósea a la sangre.

EFECTOS DE LA ANEMIA SOBRE EL FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA CIRCULATORIO

La viscosidad de la sangre, que se discutió en Capítulo 14, depende en gran medida de la concentración sanguínea de glóbulos rojos. En personas con anemia severa, la viscosidad de la sangre puede caer hasta 1,5 veces la del agua en lugar del valor normal de aproximadamente 3. Este cambio disminuye la resistencia al flujo sanguíneo en los vasos sanguíneos periféricos, mucho mayor que las cantidades normales de la sangre fluye a través de los tejidos y regresa al corazón, lo que aumenta enormemente el gasto cardíaco. Además, la hipoxia resultante de la disminución del transporte de oxígeno por la sangre hace que los vasos sanguíneos del tejido periférico se dilaten, lo que permite un aumento adicional en el retorno de la sangre al corazón y aumenta el gasto cardíaco a un nivel aún más alto, a veces de tres a cuatro veces lo normal. . Por lo tanto, uno de los principales efectos de la anemia es en gran medida *aumento del gasto cardíaco*, al igual que *aumento de la carga de trabajo de bombeo en el corazón*.

El aumento del gasto cardíaco en personas con anemia compensa parcialmente el efecto reducido de transporte de oxígeno de la anemia porque, aunque cada unidad de sangre transporta solo pequeñas cantidades de oxígeno, la velocidad del flujo sanguíneo puede aumentar lo suficiente como para que cantidades casi normales de oxígeno en realidad se entregan a los tejidos. Sin embargo, cuando una persona con anemia comienza a hacer ejercicio, el corazón no es capaz de bombear cantidades de sangre mucho mayores de lo que ya está bombeando. En consecuencia, durante el ejercicio, que aumenta en gran medida la demanda tisular de oxígeno, se produce una hipoxia tisular extrema y *insuficiencia cardiaca aguda* puede sobrevenir.

POLICITEMIA

Policitemia secundaria. Siempre que los tejidos se vuelven hipóxicos debido a la falta de oxígeno en el aire respirado, como en altitudes elevadas, o debido a una falla en el suministro de oxígeno a los tejidos, como en la insuficiencia cardíaca, los órganos que forman la sangre producen automáticamente grandes cantidades de glóbulos rojos adicionales. . Esta condición se llama *policitemia secundaria*, y el recuento de glóbulos rojos comúnmente aumenta a 6 a 7 millones / mm^3, aproximadamente un 30% por encima de lo normal. Un tipo

común de policitemia secundaria, llamado *policitemia fisiológica*, ocurre en aquellos que viven en altitudes de 14.000 a 17.000 pies, donde el oxígeno atmosférico es muy bajo. El recuento sanguíneo es generalmente de 6 a 7 millones / $mm.^3$, lo que permite a estas personas realizar niveles razonablemente altos de trabajo continuo, incluso en una atmósfera enrarecida.

Policitemia vera (eritremia). Además de la policitemia fisiológica, una condición patológica conocida como *policitemia vera* existe, en el que el recuento de glóbulos rojos puede ser de 7 a 8 millones / mm^3 y el hematocrito puede ser del 60% al 70% en lugar del 40% al 45% normal. La policitemia vera es causada por una aberración genética en las células hemocitoblásticas que producen las células sanguíneas. Las células blásticas ya no dejan de producir glóbulos rojos cuando ya hay demasiadas células presentes. Esto provoca una producción excesiva de glóbulos rojos de la misma manera que un tumor de mama provoca una producción excesiva de un tipo específico de células mamarias. Por lo general, también causa una producción excesiva de glóbulos blancos y plaquetas.

En la policitemia vera, no solo aumenta el hematocrito, sino que también aumenta el volumen sanguíneo total, a veces hasta casi el doble de lo normal. Como resultado, todo el sistema vascular se congestiona intensamente. Además, muchos capilares sanguíneos quedan obstruidos por la sangre viscosa; la viscosidad de la sangre en la policitemia vera a veces aumenta de lo normal de 3 veces la viscosidad del agua a 10 veces la del agua.

EFECTO DE LA POLICITEMIA SOBRE EL FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA CIRCULATORIO

Debido al gran aumento de la viscosidad de la sangre en la policitemia, el flujo sanguíneo a través de los vasos sanguíneos periféricos suele ser muy lento. De acuerdo con los factores que regulan el retorno de la sangre al corazón, como se explica en Capítulo 20, aumentando la viscosidad de la sangre *disminuye* la tasa de retorno venoso al corazón. Por el contrario, el volumen de sangre aumenta considerablemente en la policitemia, que tiende a *incrementar* el retorno venoso. En realidad, el gasto cardíaco en la policitemia no está lejos de ser normal porque estos dos factores se neutralizan más o menos entre sí.

La presión arterial también es normal en la mayoría de las personas con policitemia, aunque en aproximadamente un tercio de ellas, la presión arterial está elevada. Esto significa que los mecanismos reguladores de la presión arterial generalmente pueden contrarrestar la tendencia al aumento de la viscosidad de la sangre para aumentar la resistencia periférica y, por lo tanto, aumentar la presión arterial. Sin embargo, más allá de ciertos límites, estas regulaciones fallan y se desarrolla hipertensión.

El color de la piel depende en gran medida de la cantidad de sangre en el plexo venoso subpapilar de la piel. En la policitemia vera, la cantidad de sangre en este plexo aumenta considerablemente. Además, debido a que la sangre pasa lentamente a través de los capilares de la piel antes de entrar en el plexo venoso, se desoxigena una cantidad de hemoglobina mayor de lo normal. El color azul de toda esta hemoglobina desoxigenada enmascara el color rojo de la hemoglobina oxigenada. Por lo tanto, una persona con policitemia vera normalmente tiene una tez rojiza, con un tinte azulado (cianótico) en la piel.

Bibliografía

Bizzaro N, Antico A: Diagnóstico y clasificación de anemia perniciosa. Autoimmun Rev 13: 565, 2014.

Franke K, Gassmann M, Wielockx B: Eritrocitosis: la vía de HIF en control. Blood 122: 1122, 2013.

Green R: vitamina B_{12} deficiencia desde la perspectiva de un hematólogo en ejercicio. Blood 129: 2603, 2017.

Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH et al: Enfermedad de células falciformes. Nat Rev Dis Primers, 15 de marzo de 2018; 4: 18010. doi: 10.1038 / nrdp.2018.10

Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT: Hemólisis intravascular y fisiopatología de la anemia de células falciformes. J Clin Invest 127: 750, 2017 Koury MJ, Haase VH: anemia en la enfermedad renal: aprovechamiento de las respuestas de hipoxia para la terapia. Nat Rev Nephrol 11: 394, 2015.

Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B: una alfombra roja para el metabolismo del hierro. Celda 168: 344, 2017.

Nolan KA, Wenger RH: Fuente y regulación microambiental de eritropoyetina en el riñón. Curr Opin Nephrol Hypertens 27: 277, 2018.

Piel FB, Steinberg MH, Rees DC: Enfermedad de células falciformes. N Engl J Med 376: 1561, 2017.

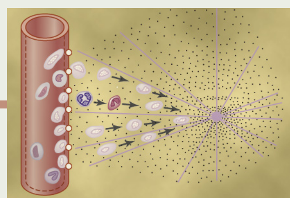
Renassia C, Peyssonnaux C: Nuevos conocimientos sobre los vínculos entre la hipoxia y la homeostasis del hierro. Curr Opin Hematol. 26: 125, 2019.

Stabler SP: Práctica clínica. Vitamina B_{12} deficiencia. N Engl J Med 368: 149, 2013.

Telen MJ, Malik P, Vercellotti GM: Estrategias terapéuticas para la anemia de células falciformes: hacia un enfoque de múltiples agentes. Nat Rev Drug Discov 18: 139, 2019.

Wang CY, Babitt JL: detección de hierro en el hígado y homeostasis del hierro en el cuerpo. Blood 133: 18, 2019.

Weiss G, Ganz T, Goodnough LT: anemia de la inflamación. Blood 133: 40, 2019.



CAPÍTULO 3 4

Resistencia del cuerpo a las infecciones: I.Leucocitos, granulocitos, sistema monocito-macrófago, e inflamación

Nuestros cuerpos están continuamente expuestos a bacterias, virus, hongos y parásitos, todos los cuales ocurren normalmente y en diversos grados en la piel, la boca, las vías respiratorias, el tracto intestinal, las membranas que recubren los ojos e incluso el tracto urinario. Muchos de estos agentes infecciosos son capaces de causar una función fisiológica anormal grave o incluso la muerte si invaden tejidos más profundos. También estamos expuestos de manera intermitente a otras bacterias y virus altamente infecciosos además de los que normalmente están presentes, y estos agentes pueden causar enfermedades letales agudas como neumonía, infección por estreptococos y fiebre tifoidea.

Nuestros cuerpos tienen un sistema especial para combatir los diferentes agentes infecciosos y tóxicos. Este sistema está compuesto por leucocitos sanguíneos (glóbulos blancos [WBC]) y células de tejido derivadas de leucocitos. Estas células trabajan juntas de dos maneras para prevenir enfermedades: (1) destruyendo realmente las bacterias o virus invasores al *fagocitosis;* y (2) formando *anticuerpos* y *linfocitos sensibilizados* que puede destruir o inactivar al invasor. Este capítulo analiza el primero de estos métodos yCapítulo 35 analiza el segundo.

LEUCOCITOS (CÉLULAS SANGUÍNEAS BLANCAS)

Los leucocitos, también llamados*células blancas de la sangre*, son los*unidades móviles* del sistema de protección del cuerpo. Se forman parcialmente en la médula ósea (*granulocitos* y *monocitos* y algunos *linfocitos*) y parcialmente en el tejido linfático (*linfocitos* y *Células de plasma*). Después de su formación, se transportan en la sangre a diferentes partes del cuerpo donde se necesitan.

El valor real de los glóbulos blancos es que la mayoría de ellos se transportan específicamente a áreas de infección e inflamación graves, lo que proporciona una defensa rápida y potente contra agentes infecciosos. Como veremos más adelante, los granulocitos y los monocitos tienen una capacidad especial para "buscar y destruir" a un invasor extraño.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS LEUCOCITOS

Tipos de glóbulos blancos. Normalmente, hay seis tipos de glóbulos blancos en la sangre: *neutrófilos (polimorfonucleares), los eosinófilos*polimorfonuclear), *los basófilos*polimorfonuclear), *monocitos, linfocitos* y, ocasionalmente, *Células de plasma*. Además, hay un gran número de*plaquetas* que son fragmentos de otro tipo de célula similar a los glóbulos blancos que se encuentran en la médula ósea, la*megacariocito*. Los primeros tres tipos de células, las células polimorfonucleares, tienen una apariencia granular, como se muestra en los números de celda 7, 10 y 12 en **Figura 34-1.**, y por eso se llaman *granulocitos*. Los granulocitos y monocitos protegen al cuerpo contra los organismos invasores ingiriéndolos (por*fagocitosis*) o mediante la liberación de sustancias antimicrobianas o inflamatorias que tienen múltiples efectos que ayudan a destruir el organismo infractor. Los linfocitos y las células plasmáticas funcionan principalmente en conexión con el sistema inmunológico, como se describe en Capítulo 35. Finalmente, la función de las plaquetas es específicamente activar el mecanismo de coagulación de la sangre, discutido enCapítulo 37.

Concentraciones de diferentes glóbulos blancos en sangre. Un ser humano adulto tiene alrededor de 7000 leucocitos por *microlitro* de sangre (en comparación con 5 millones de glóbulos rojos [GR] por microlitro). Del total de leucocitos, los porcentajes normales de los diferentes tipos son aproximadamente los siguientes:

- Neutrófilos: 62,0%
- Eosinófilos: 2,3%
- Basófilos: 0,4%
- Monocitos: 5,3%
- Linfocitos: 30,0%

El número de plaquetas, que son solo fragmentos de células, en cada microlitro de sangre normalmente está entre 150.000 y 450.000, con un promedio de alrededor de 300.000.

GÉNESIS DE LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS BLANCAS

La diferenciación temprana de la célula madre hematopoyética multipotencial en los diferentes tipos de células madre comprometidas se mostró en **Figura 33-2.** en el capítulo anterior. Aparte de las células comprometidas para formar glóbulos rojos, se forman dos linajes principales de glóbulos blancos, los linajes mielocítico y linfocítico. El lado izquierdo de**Figura 34-1.** muestra el

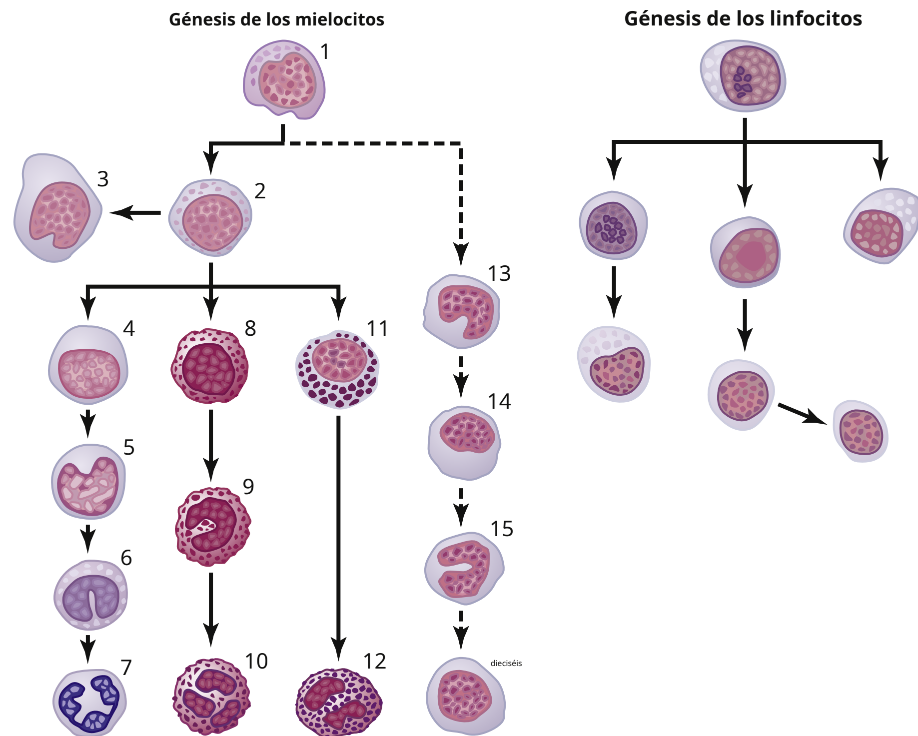


Figura 34-1. Génesis de los glóbulos blancos. Se muestran las diferentes células de la serie de mielocitos: 1, mieloblasto; 2, promielocito; 3, megacariocito; 4, mielocito neutrófilo; 5, metamielocito neutrófilo joven; 6, metamielocito de neutrófilos en banda; 7, neutrófilos; 8, mielocito eosinófilo; 9, metamielocito de eosinófilos; 10, eosinófilos; 11, mielocito basófilo; 12, basófilo; 13-16, etapas de formación de monocitos.

linaje mielocítico, comenzando con el *mieloblasto;* el lado derecho muestra el *linaje linfocítico*, comenzando con el *linfoblasto*.

Los granulocitos y monocitos se forman solo en la médula ósea. Los linfocitos y las células plasmáticas se producen principalmente en los diversos tejidos linfógenos, especialmente en los ganglios linfáticos, el bazo, el timo, las amígdalas y diversas bolsas de tejido linfoide en otras partes del cuerpo, como en la médula ósea y en la médula ósea.*parches de Peyer* debajo del epitelio en la pared intestinal.

Los glóbulos blancos formados en la médula ósea se almacenan en la médula hasta que se necesitan en el sistema circulatorio. Luego, cuando surge la necesidad, varios factores hacen que se liberen (estos factores se discuten más adelante). Normalmente, se almacenan aproximadamente tres veces más leucocitos en la médula que los que circulan en toda la sangre. Esta cantidad representa aproximadamente un suministro de 6 días de estas células.

Los linfocitos se almacenan principalmente en los diversos tejidos linfoides, a excepción de un pequeño número que se transporta temporalmente en la sangre.

Como se muestra en **Figura 34-1.**, los megacariocitos (celda 3) son también se forma en la médula ósea. Estos megacariocitos se fragmentan en la médula ósea y los pequeños fragmentos, conocidos como*plaquetas* (o *trombocitos*), luego pasan a la sangre. Son muy importantes en el inicio de la coagulación sanguínea.

VIDA ÚTIL DE LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS BLANCAS

La vida de los granulocitos después de ser liberados de la médula ósea es normalmente de 4 a 8 horas circulando en la sangre y de otros 4 a 5 días en los tejidos donde se encuentran.

necesario. En épocas de infección tisular grave, esta vida útil total se acorta a menudo a unas pocas horas porque los granulocitos avanzan incluso más rápidamente hacia el área infectada, realizan sus funciones y, en el proceso, se destruyen ellos mismos.

Los monocitos también tienen un tiempo de tránsito corto, de 10 a 20 horas en la sangre, antes de vagar a través de las membranas capilares hacia los tejidos. Una vez en los tejidos, se hinchan a tamaños mucho más grandes para convertirse*macrófagos tisulares* y, en esta forma, pueden vivir durante meses a menos que se destruyan mientras realizan funciones fagocíticas. Estos macrófagos tisulares son la base de la*sistema de macrófagos tisulares* (discutido con mayor detalle más adelante), que proporciona una defensa continua contra la infección.

Los linfocitos ingresan al sistema circulatorio continuamente, junto con el drenaje de la linfa de los ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides. Después de unas horas, pasan de la sangre a los tejidos por*diapédesis / extravasación*. Luego, vuelven a entrar en la linfa y vuelven a la sangre una y otra vez; por lo tanto, hay una circulación continua de linfocitos a través del cuerpo. Los linfocitos tienen una vida útil de semanas o meses, según la necesidad del cuerpo de estas células.

Las plaquetas en la sangre se reemplazan aproximadamente una vez cada 10 días. En otras palabras, se forman aproximadamente 30.000 plaquetas cada día por cada microlitro de sangre.

NEUTRÓFILOS Y MACRÓFAGOS SE DEFENDEN DE LAS INFECCIONES

Son principalmente los neutrófilos y los macrófagos tisulares los que atacan y destruyen las bacterias invasoras, los virus y otros

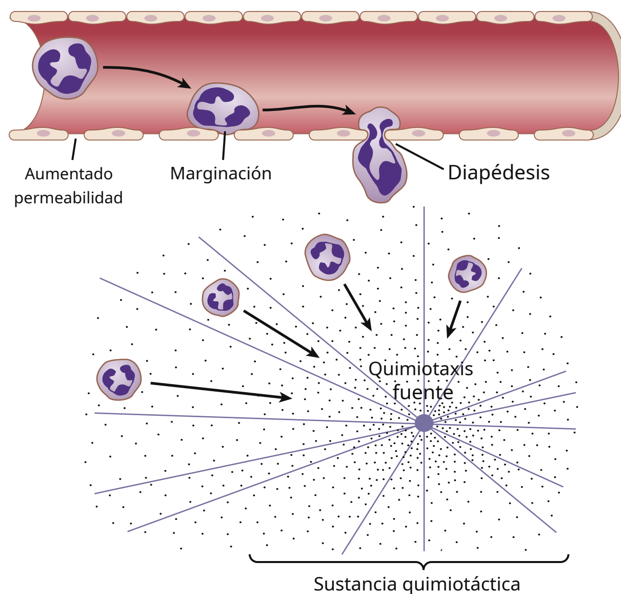


Figura 34-2. Movimiento de neutrófilos por *diapédesis* o *extravasación* a través de los poros capilares y por *quimiotaxis* hacia un área de tejido dañado.

agentes nocivos. Los neutrófilos son células maduras que pueden atacar y destruir bacterias, incluso en la sangre circulante. Por el contrario, los macrófagos tisulares comienzan su vida como monocitos sanguíneos, que son células inmaduras mientras aún están en la sangre y tienen poca capacidad para combatir agentes infecciosos en ese momento. Sin embargo, una vez que ingresan a los tejidos, comienzan a hincharse, a veces aumentando su diámetro hasta cinco veces, hasta alcanzar entre 60 y 80 micrómetros, un tamaño que apenas se puede ver a simple vista. Estas células ahora se llaman*macrófagos*y son extremadamente capaces de combatir los agentes patógenos en los tejidos.

Los glóbulos blancos entran en los espacios de los tejidos por diapédesis. Los neutrófilos y los monocitos pueden atravesar los espacios entre las células endoteliales de los capilares sanguíneos y las vénulas poscapilares por *diapédesis*. Aunque los espacios intercelulares son mucho más pequeños que una célula, una pequeña porción de la célula se desliza a través del espacio a la vez; la porción que se desliza se contrae momentáneamente al tamaño del espacio, como se muestra en**Figura 34-2.** (ver también **Figura 34-6.**).

Los glóbulos blancos se mueven a través de los espacios de los tejidos por AmeboidMotion. Tanto los neutrófilos como los macrófagos pueden moverse a través de los tejidos por movimiento ameboide, descrito en Capitulo 2. Algunas células se mueven a velocidades de hasta 40 μm / min, una distancia tan grande como su propia longitud cada minuto.

Los glóbulos blancos son atraídos hacia áreas de tejido inflamadas por quimiotaxis. Muchas sustancias químicas diferentes en los tejidos hacen que tanto los neutrófilos como los macrófagos se muevan hacia la fuente de la sustancia química. Este fenómeno, mostrado enFigura 34-2., que se conoce como *quimiotaxis*. Cuando un tejido se inflama, al menos una docena de productos diferentes que pueden causar quimiotaxis hacia el Se forman áreas inflamadas (Video 34-1). Incluyen lo siguiente: (1) algunas de las toxinas bacterianas o virales; (2) productos degenerativos de los tejidos inflamados; (3) varios productos de reacción del complejo del complemento (discutidos enCapítulo 35) activado en tejidos inflamados; y (4) varios productos de reacción causados por la coagulación del plasma en el área inflamada, así como otras sustancias.

Como se muestra en **Figura 34-2.**, la quimiotaxis depende de la gradiente de concentración de la sustancia quimiotáctica. La concentración es mayor cerca de la fuente, que dirige el movimiento unidireccional de los glóbulos blancos. La quimiotaxis es eficaz hasta 100 micrómetros de distancia de un tejido inflamado. Por lo tanto, debido a que casi ningún área de tejido está a más de 50 micrómetros de distancia de un capilar, la señal quimiotáctica puede mover fácilmente hordas de glóbulos blancos de los capilares al área inflamada.

FAGOCITOSIS

Una función principal de los neutrófilos y macrófagos es *fagocitosis,* lo que significa ingestión celular del agente ofensivo. Los fagocitos deben ser selectivos del material que se fagocita; de lo contrario, se podrían ingerir células y estructuras normales del cuerpo. Que ocurra la fagocitosis depende especialmente de tres procedimientos selectivos (**Figura 34-3.**).

Primero, la mayoría de las estructuras naturales de los tejidos tienen superficies lisas que resisten la fagocitosis. Sin embargo, si la superficie es rugosa, aumenta la probabilidad de fagocitosis.

En segundo lugar, la mayoría de las sustancias naturales del cuerpo tienen capas proteicas protectoras que repelen a los fagocitos. Por el contrario, la mayoría de los tejidos muertos y las partículas extrañas no tienen capas protectoras, lo que los somete a fagocitosis.

En tercer lugar, el sistema inmunológico del cuerpo (descrito en Capítulo 35) se desarrolla *anticuerpos* contra agentes infecciosos como bacterias. Luego, los anticuerpos se adhieren a las membranas bacterianas y, por lo tanto, hacen que las bacterias sean especialmente susceptibles a la fagocitosis. Para hacer esto, la molécula de anticuerpo también se combina con el producto C3 del*complemento en cascada*, que es una parte adicional del sistema inmunológico discutido en el Siguiente capítulo. Las moléculas de C3, a su vez, se unen a receptores en la membrana del fagocito, iniciando así la fagocitosis. Este proceso por el cual se selecciona un patógeno para fagocitosis y destrucción se llama*opsonización*.

Fagocitosis por neutrófilos. Los neutrófilos que ingresan a los tejidos ya son células maduras que pueden comenzar inmediatamente la fagocitosis. Al acercarse a una partícula a fagocitar, el neutrófilo primero se adhiere a la partícula y luego se proyecta*pseudópodos* en todas las direcciones alrededor de la partícula. Los pseudópodos se encuentran en el lado opuesto y se fusionan. Esta acción crea una cámara cerrada que contiene la partícula fagocitada. Luego, la cámara se invagina hacia el interior de la cavidad citoplasmática y se separa de la membrana celular externa para formar una membrana que flota libremente.*vesícula fagocítica* (también llamado

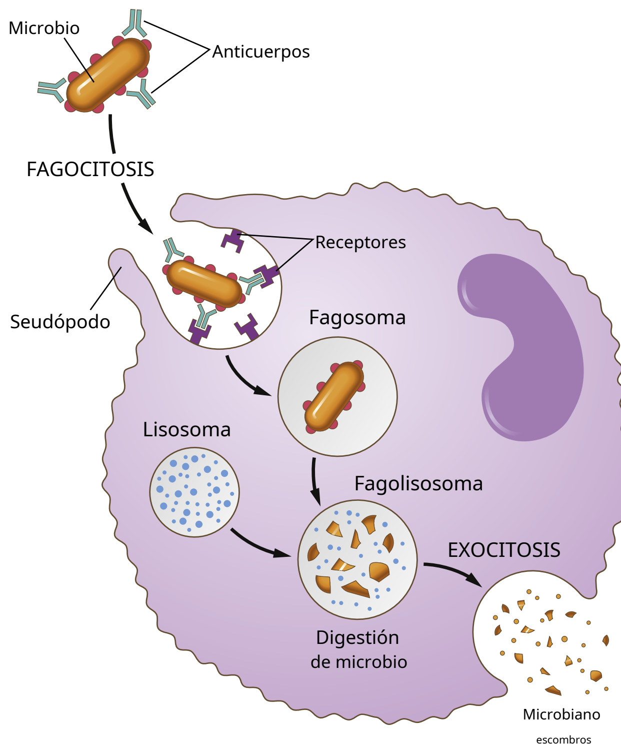


Figura 34-3. Fagocitosis de patógenos, como bacterias, por una célula fagocítica, como un macrófago. Los anticuerpos recubren las bacterias, haciéndolas más susceptibles a la fagocitosis por el macrófago que envuelve a la bacteria, llevándola al interior de la célula y formando una *fagosoma*. Luego, los lisosomas se adhieren al fagosoma para formar un *fagolisosoma*, que digiere el patógeno invasor. La célula fagocítica luego libera los productos digeridos por*exocitosis*.

a *fagosoma*) dentro del citoplasma. Por lo general, un solo neutrófilo puede fagocitar de 3 a 20 bacterias antes de que el neutrófilo se inactive y muera.

Fagocitosis por macrófagos. Los macrófagos son el producto en etapa final de los monocitos que ingresan a los tejidos desde la sangre. Cuando es activado por el sistema inmunológico, como se describe en Capítulo 35, son fagocitos mucho más poderosos que los neutrófilos, a menudo capaces de fagocitar hasta 100 bacterias. También tienen la capacidad de absorber partículas mucho más grandes, incluso glóbulos rojos completos o, ocasionalmente, parásitos de la malaria, mientras que los neutrófilos no son capaces de fagocitar partículas mucho más grandes que las bacterias. Además, después de digerir las partículas, los macrófagos pueden extruir los productos residuales y, a menudo, sobreviven y funcionan durante muchos meses más.

Una vez fagocitado, la mayoría de las partículas son digeridas por enzimas intracelulares. Una vez que se ha fagocitado una partícula extraña, los lisosomas y otros gránulos citoplasmáticos del neutrófilo o macrófago entran inmediatamente en contacto con la vesícula fagocítica y sus membranas se fusionan, vertiendo así muchas enzimas digestivas y agentes bactericidas en la vesícula. Por lo tanto, la vesícula fagocítica ahora se convierte en un*vesícula digestiva*, y la digestión de la partícula fagocitada comienza inmediatamente.

Tanto los neutrófilos como los macrófagos contienen una gran cantidad de lisosomas llenos de *enzimas proteolíticas* especialmente diseñado para digerir bacterias y otras proteínas extrañas. Los lisosomas de los macrófagos (pero no de los neutrófilos) también contienen grandes cantidades de*lipasas*, que digieren las gruesas membranas lipídicas que poseen algunas bacterias, como el bacilo de la tuberculosis.

Los neutrófilos y los macrófagos pueden matar las bacterias. Además de la digestión de las bacterias ingeridas en los fagosomas, los neutrófilos y los macrófagos contienen *agentes bactericidas* que matan a la mayoría de las bacterias, incluso cuando las enzimas lisosomales no las digieren. Esta característica es especialmente importante porque algunas bacterias tienen capas protectoras u otros factores que impiden su destrucción por las enzimas digestivas. Gran parte del efecto letal resulta de varios poderosos*agentes oxidantes* formado por enzimas en la membrana del fagosoma o por un orgánulo especial llamado el *peroxisoma*. Estos agentes oxidantes incluyen grandes cantidades de *superóxido* (O_2^-), *peróxido de hidrógeno* (H_2O_2), y *iones hidroxilo* (OH^-), que son letales para la mayoría de las bacterias, incluso en pequeñas cantidades. Además, uno de los liso- enzimas somales, mieloperoxidasa, cataliza la reacción entre H_2O_2 e iones cloruro para formar hipoclorito, que es extremadamente bactericida.

Algunas bacterias, en particular el bacilo de la tuberculosis, tienen capas que son resistentes a la digestión lisosomal y también secretan sustancias que resisten parcialmente los efectos letales de los neutrófilos y macrófagos. Estas bacterias son responsables de muchas enfermedades crónicas, como la tuberculosis.

SISTEMA CELULAR MONOCITO-MACRÓFAGO (SISTEMA RETICULOENDOTELIAL)

En los párrafos anteriores, describimos a los macrófagos principalmente como células móviles capaces de deambular por los tejidos. Sin embargo, después de ingresar a los tejidos y convertirse en macrófagos, otra gran porción de monocitos se adhiere a los tejidos y permanece adherida durante meses o incluso años hasta que se les pide que realicen funciones protectoras locales específicas. Tienen las mismas capacidades que los macrófagos móviles para fagocitar grandes cantidades de bacterias, virus, tejido necrótico u otras partículas extrañas en el tejido. Además, cuando se les estimula adecuadamente, pueden desprenderse de sus ataduras y, una vez más, convertirse en macrófagos móviles que responden a la quimiotaxis y todos los demás estímulos relacionados con el proceso inflamatorio. Por lo tanto, el cuerpo tiene un sistema de monocitos-macrófagos extendido en prácticamente todas las áreas de los tejidos.

La combinación total de monocitos, macrófagos móviles, macrófagos de tejido fijo y algunas células endoteliales especializadas en la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos se denomina *sistema reticuloendotelial*. Sin embargo, todas o casi todas estas células se originan a partir de tallo monocítico.

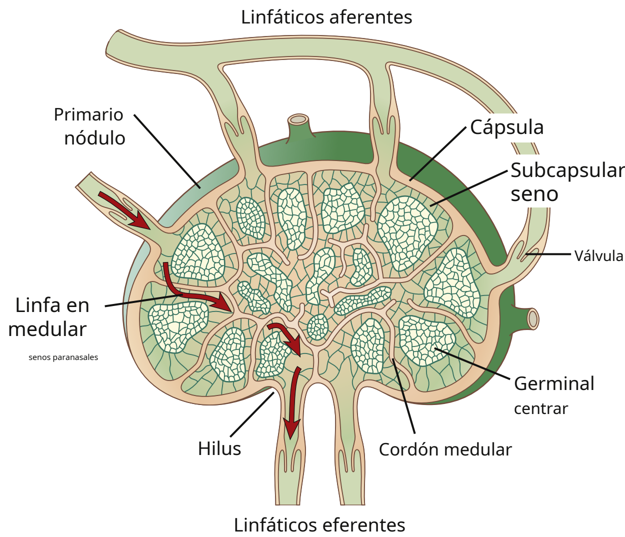


Figura 34-4. Diagrama funcional de un ganglio linfático.

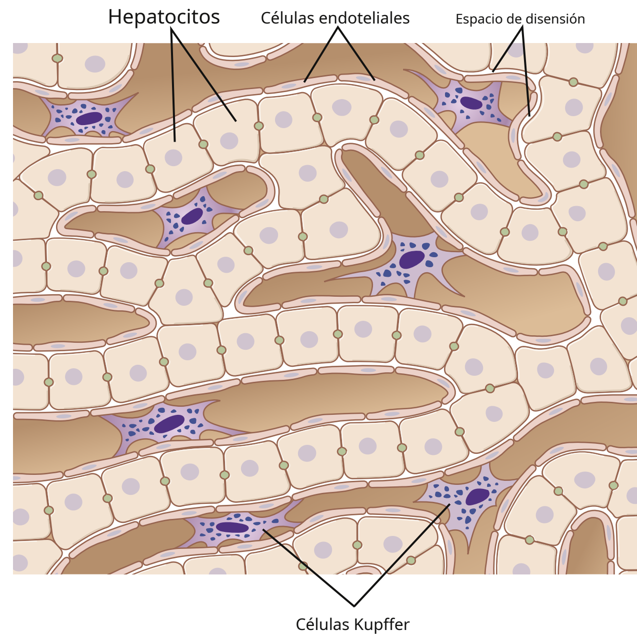


Figura 34-5. Células de Kupffer que recubren los sinusoides del hígado, que muestran fagocitosis de partículas de tinta china en el citoplasma de las células de Kupffer.

células; por lo tanto, el sistema reticuloendotelial es casi sinónimo del sistema monocito-macrófago. Porque el término *sistema reticuloendotelial* es mucho más conocido en la literatura médica que el término *sistema de monocitos macrófagos*, debe recordarse como un sistema fagocítico generalizado ubicado en todos los tejidos, especialmente en las áreas de los tejidos donde deben destruirse grandes cantidades de partículas, toxinas y otras sustancias no deseadas.

Macrófagos tisulares en piel y tejidos subcutáneos (histiocitos). La piel es principalmente inexpugnable a los agentes infecciosos, excepto cuando está rota. Cuando la infección comienza en un tejido subcutáneo y se produce una inflamación local, los macrófagos del tejido local pueden dividirse in situ y formar aún más macrófagos. Luego, realizan las funciones habituales de atacar y destruir los agentes infecciosos, como se describió anteriormente.

Macrófagos en los ganglios linfáticos. Esencialmente, ninguna materia particulada que ingrese a los tejidos, como las bacterias, puede absorberse directamente a través de las membranas capilares hacia la sangre. En cambio, si las partículas no se destruyen localmente en los tejidos, ingresan a la linfa y fluyen hacia los ganglios linfáticos ubicados de manera intermitente a lo largo del curso del flujo linfático. Luego, las partículas extrañas quedan atrapadas en estos nodos en una red de senos paranasales revestida por *macrófagos tisulares*.

Figura 34-4. ilustra la organización general del ganglio linfático, mostrando la entrada de la linfa a través de la cápsula del ganglio linfático a través de *linfáticos aferentes*, luego fluye a través del *senos medulares nodales*, y finalmente repartiendo el *hilio* dentro *linfáticos eferentes* que eventualmente se vacían en la sangre venosa.

Un gran número de macrófagos recubren los senos linfáticos y si alguna partícula entra en los senos a través de la linfa, los macrófagos los fagocitan y evitan la diseminación general por todo el cuerpo.

Macrófagos alveolares en pulmones. Otra ruta por la cual los organismos invasores ingresan con frecuencia al cuerpo es a través de los pulmones. Hay una gran cantidad de macrófagos tisulares como componentes integrales de las paredes alveolares. Pueden fagocitar partículas que quedan atrapadas en los alvéolos. Si las partículas son digeribles, los macrófagos también pueden digerirlas y liberar los productos digestivos en la linfa. Si la partícula no es digerible, los macrófagos a menudo forman una cápsula de células gigantes alrededor de la partícula hasta el momento, si es que alguna vez, se puede disolver lentamente. Estas cápsulas se forman con frecuencia alrededor de bacilos de tuberculosis, partículas de polvo de sílice e incluso partículas de carbono.

Macrófagos (células de Kupffer) en sinusoides hepáticos. Otra ruta por la cual las bacterias invaden el cuerpo es a través del tracto gastrointestinal. Un gran número de bacterias de los alimentos ingeridos pasan constantemente a través de la mucosa gastrointestinal hacia la sangre portal. Antes de que esta sangre ingrese a la circulación general, pasa a través de los sinusoides del hígado, que están revestidos con macrófagos tisulares llamados *Células Kupffer*, se muestra en la **Figura 34-5.**. Estas células forman un sistema de filtración de partículas tan eficaz que casi ninguna de las bacterias del tracto gastrointestinal pasa de la sangre portal a la circulación sistémica general. De hecho, los videos de fagocitosis por células de Kupffer han demostrado la fagocitosis de una sola bacteria en menos de 0.01 segundos.

Macrófagos del bazo y la médula ósea. Si un organismo invasor logra entrar en la circulación general, existen otras líneas de defensa por parte del sistema de macrófagos tisulares, especialmente por los macrófagos del bazo y la médula ósea. En ambos tejidos, los macrófagos quedan atrapados por la red reticular de los dos órganos y, cuando las partículas extrañas entran en contacto con estos macrófagos, se fagocitan.

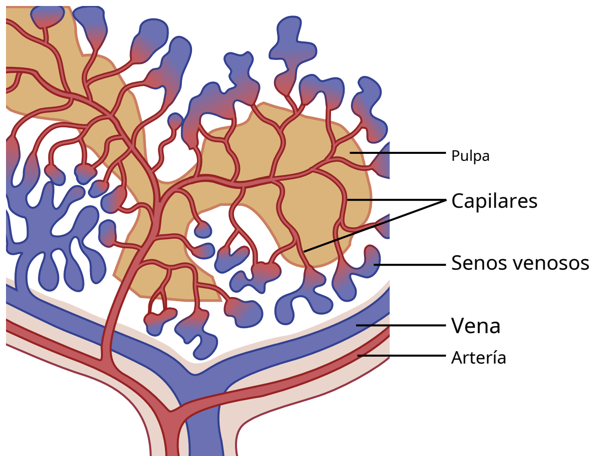


Figura 34-6. Estructuras funcionales del bazo.

El bazo es similar a los ganglios linfáticos, excepto que la sangre, en lugar de la linfa, fluye a través de los espacios tisulares del bazo. **Figura 34-6.** muestra un pequeño segmento periférico de tejido del bazo. Tenga en cuenta que una pequeña arteria penetra desde la cápsula esplénica hasta el *pulpa esplénica* y termina en pequeños capilares. Los capilares son muy porosos, lo que permite que la sangre entera pase de los capilares a *cordones de pulpa roja*. La sangre luego gradualmente *aprieta* a través de la red trabecular de estos cordones y finalmente regresa a la circulación a través de las paredes endoteliales del *senos venosos*. Las trabéculas de la pulpa roja y los senos venosos están revestidas con un gran número de macrófagos. Este peculiar paso de sangre a través de los cordones de la pulpa roja proporciona un medio excepcional para fagocitar los desechos no deseados en la sangre, incluidos los glóbulos rojos especialmente viejos y anormales.

INFLAMACIÓN: PAPEL DE LOS NEUTROFILOS Y LOS MACRÓFAGOS

INFLAMACIÓN

Cuando se produce una lesión tisular, ya sea causada por bacterias, traumatismos, sustancias químicas, calor o cualquier otro fenómeno, los tejidos lesionados liberan múltiples sustancias y provocan cambios secundarios drásticos en los tejidos no lesionados circundantes. Todo este complejo de cambios tisulares se llama *inflamación*.

La inflamación se caracteriza por lo siguiente: (1) vasodilatación de los vasos sanguíneos locales, con el consiguiente aumento del flujo sanguíneo local; (2) aumento de la permeabilidad de los capilares, lo que permite la fuga de grandes cantidades de líquido hacia los espacios intersticiales; (3) a menudo, la coagulación del líquido en los espacios intersticiales debido al aumento de la cantidad de fibrinógeno y otras proteínas que se escapan de los capilares; (4) migración de un gran número de granulocitos y monocitos al tejido; y (5) hinchazón de las células del tejido. Algunos de los muchos productos tisulares que causan estas reacciones son *histamina, bradicinina, serotonina, prostaglandinas,* varios diferentes *productos de reacción del complemento sistema* (descrito en Capítulo 35), *productos de reacción del sistema de coagulación sanguínea,* y múltiples sustancias llamadas *linfocinas* que son liberados por células T sensibilizadas (parte del sistema inmunológico; también discutido en Capítulo 35). Varias de estas sustancias activan fuertemente el sistema de macrófagos y, en pocas horas, los macrófagos comienzan a devorar los tejidos destruidos. A veces, sin embargo, los macrófagos también pueden dañar aún más las células tisulares aún vivas.

Efecto de aislamiento de la inflamación. Uno de los primeros resultados de la inflamación es aislar el área de la lesión de los tejidos restantes. Los espacios de los tejidos y los linfáticos en el área inflamada están bloqueados por coágulos de fibrinógeno de modo que después de un tiempo, el líquido apenas fluye a través de los espacios. Este proceso de aislamiento retrasa la propagación de bacterias o productos tóxicos.

La intensidad del proceso inflamatorio suele ser proporcional al grado de lesión tisular. Por ejemplo, cuando *estafilococos* invaden los tejidos, liberan toxinas celulares extremadamente letales. Como resultado, la inflamación se desarrolla rápidamente, de hecho, mucho más rápido de lo que los estafilococos pueden multiplicarse y diseminarse. Por lo tanto, la infección estafilocócica local se caracteriza por aislar rápidamente con paredes y se evita que se propague por el cuerpo. Los estreptococos, por el contrario, no provocan una destrucción tisular local tan intensa. Por lo tanto, el proceso de aislamiento se desarrolla lentamente durante muchas horas, mientras que muchos estreptococos se reproducen y migran. Como resultado, los estreptococos a menudo tienen una tendencia mucho mayor a diseminarse por el cuerpo y causar la muerte que los estafilococos, aunque los estafilococos son mucho más destructivos para los tejidos.

RESPUESTAS DE MACRÓFAGOS Y NEUTRÓFILOS DURANTE LA INFLAMACIÓN

Los macrófagos tisulares proporcionan la primera línea de defensa contra las infecciones. A los pocos minutos de que comience la inflamación, los macrófagos ya presentes en los tejidos, ya sean histiocitos en los tejidos subcutáneos, macrófagos alveolares en los pulmones, microglia en el cerebro u otros, comienzan inmediatamente sus acciones fagocíticas. Cuando se activa por los productos de la infección y la inflamación, el primer efecto es el rápido agrandamiento de cada una de estas células. A continuación, muchos de los macrófagos previamente sésiles se desprenden de sus ataduras y se vuelven móviles, formando la primera línea de defensa contra la infección durante la primera hora aproximadamente. El número de estos primeros macrófagos movilizados a menudo no es grande, pero salvan vidas.

La invasión de neutrófilos del área inflamada es una segunda línea de defensa. Aproximadamente dentro de la primera hora después de que comienza la inflamación, una gran cantidad de neutrófilos comienzan a invadir el área inflamada desde la sangre. Esta invasión es causada por citocinas inflamatorias (p. Ej., Factor de necrosis tumoral e interleucina-1) y otros productos bioquímicos producidos por los tejidos inflamados que inician las siguientes reacciones:

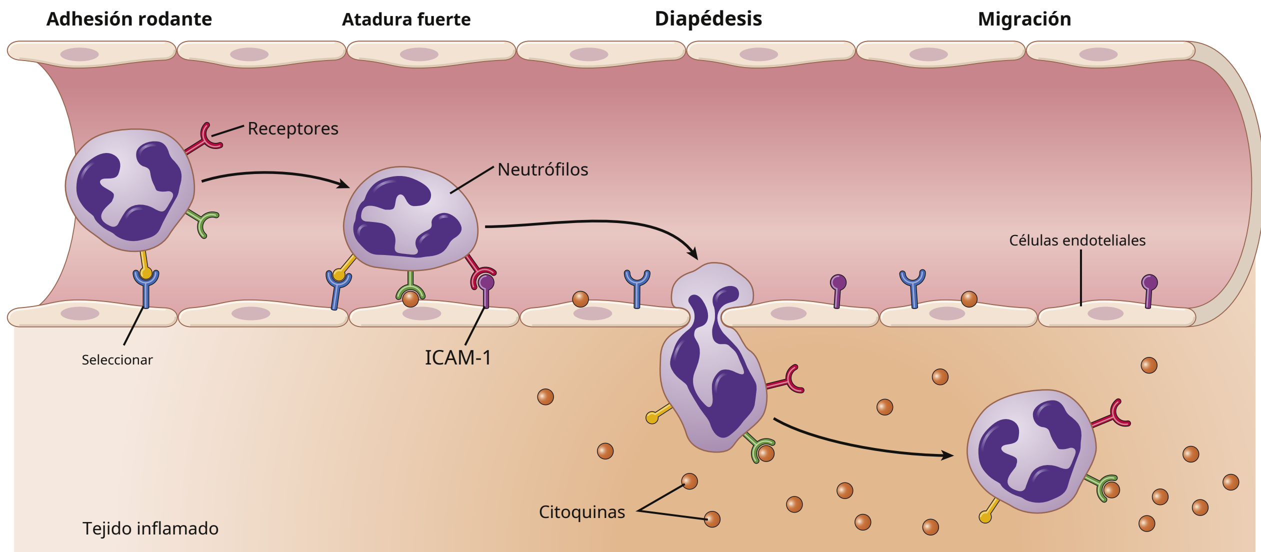


Figura 34-7. Migración de neutrófilos de la sangre al tejido inflamado. Las citocinas y otros productos bioquímicos del tejido inflamado provocan una mayor expresión de selectinas y molécula de adhesión intercelular-1 (*ICAM-1*) en la superficie de las células endoteliales. Estas moléculas de adhesión se unen a moléculas complementarias o receptores en el neutrófilo, lo que hace que se adhiera a la pared del capilar o vénula. El neutrófilo luego migra a través de la pared del vaso por diapédesis o extravasación hacia el sitio de la lesión tisular.

1. Causan una mayor expresión de *moléculas de adhesión*, tal como *selectinas* y *molécula de adhesión intercelular-1* (ICAM-1) en la superficie de las células endoteliales en los capilares y vénulas. Estas moléculas de adhesión, reaccionando con complementarios *integrina* moléculas en los neutrófilos, hacen que los neutrófilos se adhieran a las paredes capilares y vénulas en el área inflamada. Este efecto se llama *marginación* y se muestra en **Figura 34-2.** y con más detalle en **Figura 34-7.**.
2. También hacen que las uniones intercelulares entre las células endoteliales de los capilares y las vénulas pequeñas se aflojen, lo que permite que las aberturas sean lo suficientemente grandes para que los neutrófilos se arrastren a través de los capilares por diapédesis hacia los espacios tisulares.
3. Luego causan *quimiotaxis* de los neutrófilos hacia los tejidos lesionados, como se explicó anteriormente. El proceso completo de translocación de neutrófilos (u otras sustancias y células como los monocitos) a través de los capilares hacia los tejidos que los rodean se denomina *extravasación;* el paso específico de las células sanguíneas a través de las paredes intactas de los capilares se denomina *diapédesis,* aunque este término a menudo se usa indistintamente con extravasación cuando se habla del movimiento de las células sanguíneas a través de los capilares hacia los tejidos.

Por lo tanto, varias horas después de que comience el daño tisular, el área se llena de neutrófilos. Debido a que los neutrófilos de la sangre ya son células maduras, están listos para comenzar sus funciones de eliminación de bacterias y eliminar la materia extraña de inmediato.

Aumento agudo del número de neutrófilos en sangre: neutrofilia. Además, unas pocas horas después del inicio de la inflamación aguda grave, el número de los neutrófilos en la sangre a veces se multiplican por cuatro a cinco, de un valor normal de 4.000 a 5.000 a 15.000 a 25.000 neutrófilos / μl. Se llama *neutrofilia*, lo que significa un aumento en la cantidad de neutrófilos en la sangre. La neutrofilia es causada por productos de la inflamación que ingresan al torrente sanguíneo, se transportan a la médula ósea y actúan allí sobre los neutrófilos almacenados de la médula para movilizarlos hacia la sangre circulante. Esto hace que haya aún más neutrófilos disponibles para el área del tejido inflamado.

La segunda invasión de macrófagos en el tejido inflamado es una tercera línea de defensa. Junto con la invasión de neutrófilos, los monocitos de la sangre ingresan al tejido inflamado y se agrandan para convertirse en macrófagos. Sin embargo, el número de monocitos en la sangre circulante es bajo. Además, la reserva de almacenamiento de monocitos en la médula ósea es mucho menor que la de neutrófilos. Por lo tanto, la acumulación de macrófagos en el área del tejido inflamado es mucho más lenta que la de los neutrófilos y requiere varios días para que sea efectiva. Además, incluso después de invadir el tejido inflamado, los monocitos siguen siendo células inmaduras, que requieren 8 horas o más para hincharse a tamaños mucho más grandes y desarrollar enormes cantidades de lisosomas. Solo entonces adquieren la plena capacidad de *macrófagos de tejido* para la fagocitosis. Después de varios días a varias semanas, los macrófagos finalmente llegan a dominar las células fagocíticas del área inflamada debido a un gran aumento en la producción de nuevos monocitos en la médula ósea, como se explica más adelante.

Como ya se señaló, los macrófagos pueden fagocitar muchas más bacterias (aproximadamente cinco veces más) y partículas mucho más grandes, incluidos incluso neutrófilos y grandes cantidades de tejido necrótico, que los neutrófilos. Además, los macrófagos juegan un papel importante en la iniciación del desarrollo de anticuerpos, como se analiza en Capítulo 35.

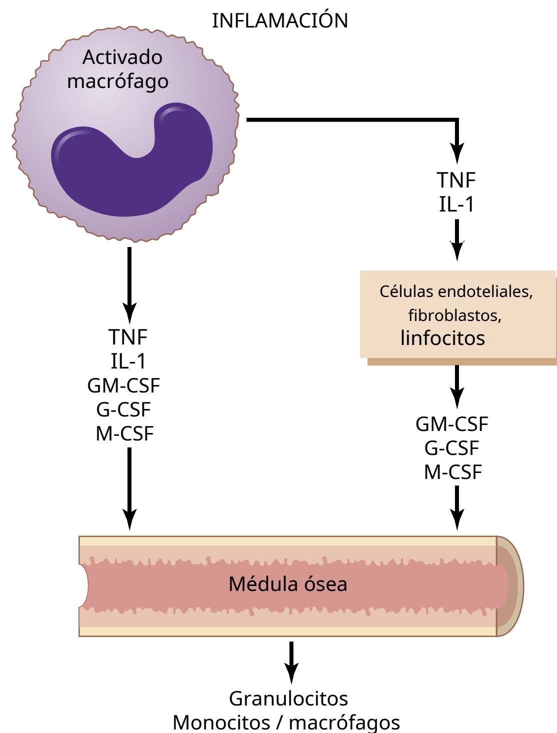


Figura 34-8. Control de la producción de granulocitos y monocitos-macrófagos en la médula ósea en respuesta a múltiples factores de crecimiento liberados por macrófagos activados en un tejido inflamado. G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos; IL-1, interleucina-1; M-CSF, factor estimulante de colonias de monocitos; TNF, factor de necrosis tumoral.

El aumento de la producción de granulocitos y monocitos por la médula ósea es una cuarta línea de defensa. La cuarta línea de defensa es una producción muy aumentada de granulocitos y monocitos por la médula ósea. Esta acción resulta de la estimulación de las células progenitoras granulocíticas y monocíticas de la médula. Sin embargo, pasan de 3 a 4 días antes de que los granulocitos y monocitos recién formados alcancen la etapa de abandonar la médula ósea. Si el estímulo del tejido inflamado continúa, la médula ósea puede seguir produciendo estas células en grandes cantidades durante meses e incluso años, a veces a una velocidad de 20 a 50 veces la normal.

Control por retroalimentación de las respuestas de macrófagos y neutrófilos

Aunque se han implicado más de dos docenas de factores en el control de la respuesta de los macrófagos a la inflamación, se cree que cinco de ellos desempeñan papeles dominantes. Se muestran en**Figura 34-8.** y constan de lo siguiente: (1) *factor de necrosis tumoral* (TNF); (2)*interleucina-1* (IL-1), (3) *factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos* (GM-CSF); (4)*factor estimulante de colonias de granulocitos* (G-CSF); y (5)*factor estimulante de colonias de monocitos* (M-CSF). Estos factores están formados por células macrófagas activadas en los tejidos inflamados y en cantidades más pequeñas por otras células tisulares inflamadas.

La causa del aumento de la producción de granulocitos y monocitos por la médula ósea es principalmente las tres factores estimulantes de colonias; uno de estos, GM-CSF, estimula la producción de granulocitos y monocitos; los otros dos, G-CSF y M-CSF, estimulan la producción de granulocitos y monocitos, respectivamente. Esta combinación de TNF, IL-1 y factores estimulantes de colonias proporciona un poderoso mecanismo de retroalimentación que comienza con la inflamación del tejido y procede a la formación de una gran cantidad de glóbulos blancos defensivos que ayudan a eliminar la causa de la inflamación.

Formación de pus

Cuando los neutrófilos y macrófagos engullen una gran cantidad de bacterias y tejido necrótico, esencialmente todos los neutrófilos y muchos, si no la mayoría, de los macrófagos eventualmente mueren. Después de varios días, a menudo se excava una cavidad en los tejidos inflamados. Esta cavidad contiene porciones variables de tejido necrótico, neutrófilos muertos, macrófagos muertos y líquido tisular. Esta mezcla se conoce comúnmente como*pus*. Una vez que se ha suprimido la infección, las células muertas y el tejido necrótico en el pus se autolizan gradualmente durante un período de días, y los productos finales finalmente se absorben en los tejidos circundantes y la linfa hasta que desaparece la mayor parte de la evidencia de daño tisular.

EOSINOFILOS

Los eosinófilos normalmente constituyen alrededor del 2% de todos los leucocitos sanguíneos. Los eosinófilos son fagocitos débiles y exhiben quimiotaxis, pero en comparación con los neutrófilos, es dudoso que los eosinófilos sean importantes para proteger contra los tipos habituales de infección.

Sin embargo, los eosinófilos a menudo se producen en grandes cantidades en personas con infecciones parasitarias y migran a los tejidos enfermos por parásitos. Aunque la mayoría de los parásitos son demasiado grandes para ser fagocitados por eosinófilos o cualquier otra célula fagocítica, los eosinófilos se adhieren a los parásitos por medio de moléculas superficiales especiales y liberan sustancias que matan a muchos de los parásitos. Por ejemplo, una de las infecciones más extendidas es*esquistosomiasis*, una infección parasitaria que se encuentra en hasta un tercio de la población de algunos países en desarrollo de África, Asia y América del Sur. Se estima que entre el 85% y el 90% de los casos de esquistosomiasis en el mundo se encuentran en África.

Los gusanos parásitos esquistosomas pueden invadir cualquier parte del cuerpo. Los eosinófilos se adhieren a las formas juveniles del parásito y matan a muchos de ellos. Lo hacen de varias formas: (1) liberando enzimas hidrolíticas de sus gránulos, que son lisosomas modificados; (2) probablemente también liberando formas de oxígeno altamente reactivas que son especialmente letales para los parásitos; y (3) liberando de los gránulos un polipéptido altamente larvicida llamado*proteína básica principal*.

En algunas áreas del mundo, otra enfermedad parasitaria que causa eosinofilia es *triquinosis*. Esta enfermedad es el resultado de la invasión de los músculos del cuerpo por*Trichinella* parásito (gusano del cerdo) después de que una persona come carne de cerdo infestada poco cocida.

Los eosinófilos también tienen una propensión especial a acumularse en tejidos en los que se producen reacciones alérgicas, como en los tejidos peribronquiales de los pulmones en personas con asma y en la piel después de una reacción alérgica cutánea. Esta acción se debe, al menos en parte, al hecho de que muchos mastocitos y basófilos participan en reacciones alérgicas, como se explica en el siguiente párrafo. Los mastocitos y basófilos liberan un*factor quimiotáctico de eosinófilos* que hace que los eosinófilos migren hacia el tejido alérgico inflamado. Se cree que los eosinófilos desintoxican algunas de las sustancias inductoras de inflamación liberadas por los mastocitos y basófilos y probablemente también fagocitan y destruyen los complejos alérgeno-anticuerpo, evitando así la propagación excesiva del proceso inflamatorio local.

BASÓFILOS

Los basófilos en la sangre circulante son similares al tejido grande *mastocitos* ubicado inmediatamente fuera de muchos de los capilares del cuerpo. Tanto los mastocitos como los basófilos liberan*heparina* en la sangre. La heparina es una sustancia que puede prevenir la coagulación sanguínea.

Los mastocitos y basófilos también liberan *histamina*, como así como pequeñas cantidades de *bradicinina* y *serotonina*. Son principalmente los mastocitos de los tejidos inflamados los que liberan estas sustancias durante la inflamación.

Los mastocitos y los basófilos juegan un papel importante en algunos tipos de reacciones alérgicas porque el tipo de anticuerpo que causa las reacciones alérgicas, la inmunoglobulina E (IgE), tiene una propensión especial a adherirse a los mastocitos y basófilos. Luego, cuando el antígeno específico para el anticuerpo IgE específico reacciona posteriormente con el anticuerpo, la unión resultante del antígeno al anticuerpo hace que el mastocito o el basófilo liberen mayores cantidades de*histamina, bradicinina, serotonina, heparina, sustancia de la anafilaxia de reacción lenta*

(una mezcla de tres *leucotrienos*), y varios *enzimas lisosomales*. Estas sustancias provocan reacciones locales vasculares y tisulares que median muchas, si no la mayoría, de las manifestaciones alérgicas. Estas reacciones se discuten con mayor detalle enCapítulo 35.

LEUCOPENIA

Una condición clínica conocida como *leucopenia*, en el que la médula ósea produce muy pocos glóbulos blancos, ocurre ocasionalmente. Esta condición deja al cuerpo desprotegido contra muchas bacterias y otros agentes que pueden invadir los tejidos.

Normalmente, el cuerpo humano vive en simbiosis con muchas bacterias porque las membranas mucosas del cuerpo están constantemente expuestas a una gran cantidad de bacterias. La boca casi siempre contiene diversas bacterias espiroquetas, neumocócicas y estreptocócicas, y estas mismas bacterias están presentes en menor grado en todo el tracto respiratorio. El tracto gastrointestinal distal está especialmente cargado de bacilos de colon. Además, uno puede Siempre encuentre bacterias en la superficie de los ojos, la uretra y la vagina. Cualquier disminución en el número de glóbulos blancos permite inmediatamente la invasión de los tejidos adyacentes por bacterias que ya están presentes.

Dentro de los 2 días posteriores a que la médula ósea deje de producir glóbulos blancos, pueden aparecer úlceras en la boca y el colon, o puede desarrollarse alguna forma de infección respiratoria grave. Las bacterias de las úlceras invaden rápidamente los tejidos circundantes y la sangre. Sin tratamiento, a menudo se produce la muerte en menos de una semana después de que comienza la leucopenia total aguda.

Es probable que la irradiación del cuerpo por rayos X o rayos gamma, o la exposición a medicamentos y productos químicos que contengan núcleos de benceno o antraceno, cause aplasia de la médula ósea. Algunos fármacos habituales como el cloranfenicol (un antibiótico), el tiouracilo (utilizado para tratar la tirotoxicosis) e incluso varios hipnóticos barbitúricos en raras ocasiones provocan leucopenia, desencadenando así toda la secuencia infecciosa de este trastorno.

Después de una lesión moderada de la médula ósea por irradiación, algunas células madre, mieloblastos y hemocitoblastos pueden permanecer sin destruir en la médula y son capaces de regenerar la médula ósea, siempre que se disponga de tiempo suficiente. Un paciente tratado adecuadamente con transfusiones, además de antibióticos y otros medicamentos para prevenir infecciones, generalmente desarrolla suficiente médula ósea nueva en semanas o meses para que las concentraciones de células sanguíneas vuelvan a la normalidad.

LEUCEMIAS

La producción incontrolada de glóbulos blancos puede ser causada por una mutación cancerosa de una célula mielógena o linfógena. Este proceso provoca*leucemia*, que generalmente se caracteriza por un gran número de glóbulos blancos anormales en la sangre circulante.

Hay dos tipos generales de leucemia, linfocítica y mielógena. los*leucemias linfocíticas* son causadas por la producción cancerosa de células linfoides, que generalmente comienzan en un ganglio linfático u otro tejido linfocítico y se diseminan a otras áreas del cuerpo. El segundo tipo de leucemia,*leucemia mielógena* , comienza con la producción cancerosa de células mielógenas jóvenes en la médula ósea y luego se disemina por todo el cuerpo, de modo que los glóbulos blancos se producen en muchos tejidos extramedulares, especialmente en los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado.

En la leucemia mielógena, el proceso canceroso produce ocasionalmente células parcialmente diferenciadas, lo que da como resultado lo que podría llamarse *leucemia neutrofílica, leucemia eosinofílica, leucemia basófila,* o *leucemia monocítica*. Sin embargo, con mayor frecuencia, las células leucémicas son extrañas e indiferenciadas y no idénticas a ninguno de los glóbulos blancos normales. Por lo general, cuanto más indiferenciada es la célula, más*agudo* es la leucemia, que a menudo conduce a la muerte en unos pocos meses si no se trata. Con algunas de las células más diferenciadas, el proceso puede ser*crónico*, a veces desarrollándose lentamente durante 10 a 20 años. Las células leucémicas, especialmente las células muy indiferenciadas, no suelen ser funcionales para proporcionar una protección normal contra la infección.

Efectos de la leucemia en el cuerpo

El primer efecto de la leucemia es el crecimiento metastásico de células leucémicas en áreas anormales del cuerpo. Las células leucémicas de la médula ósea pueden reproducirse tanto que invaden el hueso circundante, provocando dolor y, finalmente, una tendencia a que los huesos se fracturen fácilmente.

Casi todas las leucemias eventualmente se diseminan al bazo, los ganglios linfáticos, el hígado y otras regiones vasculares, independientemente de si la leucemia se originó en la médula ósea o en los ganglios linfáticos. Los efectos comunes en la leucemia son el desarrollo de infecciones, anemia severa y una tendencia a sangrar causada por *trombocitopenia* (falta de plaquetas). Estos efectos resultan principalmente del desplazamiento de la médula ósea normal y las células linfoides por las células leucémicas no funcionales.

Finalmente, un efecto importante de la leucemia en el cuerpo es el uso excesivo de sustratos metabólicos por parte de las células cancerosas en crecimiento. Los tejidos leucémicos reproducen nuevas células con tanta rapidez que las reservas corporales de alimentos, aminoácidos específicos y vitaminas requieren tremendas demandas. En consecuencia, la energía del paciente se agota en gran medida y la utilización excesiva de aminoácidos por las células leucémicas provoca un deterioro especialmente rápido de los tejidos proteicos normales del cuerpo. Así, mientras crecen los tejidos leucémicos, otros tejidos se debilitan. Después de que la inanición metabólica ha continuado lo suficiente, este factor por sí solo es suficiente para causar la muerte.

Bibliografía

David BA, Kubes P: Explorando el papel complejo de las quimiocinas y los quimioatrayentes in vivo en la dinámica de los leucocitos. Immunol Rev 289: 9, 2019.

DeNardo DG, Ruffell B: Los macrófagos como reguladores de la inmunidad e inmunoterapia tumoral. Nat Rev Immunol 19: 369, 2019.

Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B: leucemia linfocítica crónica. Lancet 391: 1524, 2018.

Honda M, Kubes P: Neutrófilos y trampas extracelulares de neutrófilos en el hígado y el sistema gastrointestinal. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 15: 206, 2018.

Lemke G: Cómo los macrófagos lidian con la muerte. Nat Rev Immunol 19: 539, 2019.

Liew PX, Kubes P: El papel de los neutrófilos durante la salud y la enfermedad. Physiol Rev 99: 1223, 2019.

Medzhitov R: Origen y funciones fisiológicas de la inflamación. Nature 454: 428, 2008.

Ng LG, Ostuni R, Hidalgo A: heterogeneidad de los neutrófilos. Nat Rev Immunol 19: 255, 2019.

Papayannopoulos V: trampas extracelulares de neutrófilos en inmunidad y enfermedad. Nat Rev Immunol 18: 134, 2018.

Phillipson M, Kubes P: El poder curativo de los neutrófilos. Trends Immunol 2019 31 de mayo. Pii: S1471-4906 (19) 30103-30106.

Pinho S, Frenette PS: Actividad e interacciones de las células madre hematopoyéticas con el nicho. Nat Rev Mol Cell Biol 20: 303, 2019.

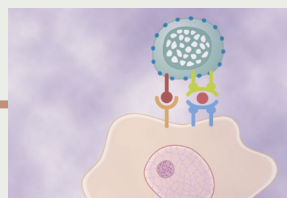
Russell DG, Huang L, VanderVen BC: inmunometabolismo en la interfaz entre macrófagos y patógenos. Nat Rev Immunol 19: 291, 2019.

Short NJ, Rytting ME, Cortes JE: Leucemia mieloide aguda. Lancet 392: 593, 2018.

Spivak JL: neoplasias mieloproliferativas. N Engl J Med 376: 2168, 2017.

Watanabe S, Alexander M, Misharin AV, Budinger GRS: El papel de los macrófagos en la resolución de la inflamación. J Clin Invest 129: 2619, 2019.

Werner S, Grose R: Regulación de la cicatrización de heridas por factores de crecimiento y citocinas. Physiol Rev 83: 835, 2003.



CAPÍTULO 3 5

Resistencia del cuerpo a las infecciones: II. Inmunidad y alergia

El cuerpo humano tiene la capacidad de resistir casi todo tipo de organismos o toxinas que tienden a dañar los tejidos y órganos. Esta capacidad se llama*inmunidad*. Gran parte de la inmunidad es *inmunidad adquirida* que no se desarrolla hasta que el cuerpo es atacado por primera vez por una bacteria, virus o toxina; a menudo, se requieren semanas o meses para que se desarrolle la inmunidad. Un elemento adicional de inmunidad que resulta de procesos generales, en lugar de procesos dirigidos a organismos patógenos específicos, se denomina *inmunidad innata*, que incluye los siguientes aspectos:

1. Fagocitosis de bacterias y otros invasores por glóbulos blancos y células del sistema de macrófagos tisulares, como se describe en Capítulo 34
2. Destrucción de los organismos ingeridos por las secreciones ácidas del estómago y las enzimas digestivas.
3. Resistencia de la piel a la invasión de organismos.
4. Presencia en la sangre de ciertos químicos y células que se adhieren a organismos extraños o toxinas y los destruyen. Algunos de estos son: (1)*lisozima*, un polisacárido mucolítico que ataca a las bacterias y hace que se disuelvan; (2)*polipéptidos básicos*, que reaccionan e inactivan ciertos tipos de bacterias grampositivas; (3) el *Complemento complejo*, que se describe más adelante, un sistema de unas 20 proteínas que pueden activarse de diversas formas para destruir bacterias; y (4)*linfocitos asesinos naturales* que puede reconocer y destruir células extrañas, células tumorales e incluso algunas células infectadas.

Esta inmunidad innata hace que el cuerpo humano sea resistente a enfermedades como algunas infecciones virales paralíticas de los animales, el cólera porcino, la peste del ganado y el moquillo, una enfermedad viral que mata a un gran porcentaje de perros que la padecen. Asimismo, muchos animales son resistentes o incluso inmunes a muchas enfermedades humanas, como la poliomielitis, las paperas, el cólera humano, el sarampión y la sífilis, que son muy dañinas o incluso letales para los humanos.

INMUNIDAD ADQUIRIDA (ADAPTATIVA)

Además de su inmunidad innata generalizada, el cuerpo humano tiene la capacidad de desarrollar una inmunidad específica extremadamente poderosa contra agentes invasores individuales como bacterias letales, virus, toxinas e incluso tejidos extraños de otros animales. Esta habilidad se llama*adquirido* o *Inmunidad adaptativa.* La inmunidad adquirida es causada por un sistema inmunológico especial que forma anticuerpos y / o linfocitos activados que atacan y destruyen el organismo invasor específico o la toxina.

La inmunidad adquirida a menudo puede otorgar un grado extremo de protección. Por ejemplo, ciertas toxinas, como la toxina botulínica paralítica o la toxina tetanizante del tétanos, pueden protegerse contra dosis tan altas como 100.000 veces la cantidad que sería letal sin inmunidad. Es por esta razón que el proceso de tratamiento conocido como *inmunización* es muy importante para proteger a las personas contra enfermedades y toxinas, como se explica más adelante en este capítulo.

TIPOS BÁSICOS DE INMUNIDAD ADQUIRIDA: HUMORAL Y MEDIADA POR CÉLULAS

En el cuerpo se producen dos tipos básicos, pero estrechamente relacionados, de inmunidad adquirida. En uno de estos, el cuerpo desarrolla anticuerpos circulantes, que son moléculas de globulina en el plasma sanguíneo capaces de atacar al agente invasor. Este tipo de inmunidad se llama *inmunidad humoral* o *Inmunidad de células B* porque los linfocitos B producen los anticuerpos. El segundo tipo de inmunidad adquirida se logra mediante la formación de un gran número de*Linfocitos T*, que se elaboran específicamente en los ganglios linfáticos para destruir el agente extraño. Este tipo de inmunidad se llama*inmunidad mediada por células*yo *Inmunidad de células T* porque los linfocitos activados son linfocitos T. Tanto los anticuerpos como los linfocitos activados se forman en los tejidos linfoides del cuerpo.

AMBOS TIPOS DE INMUNIDAD ADQUIRIDA SON INICIADOS POR ANTÍGENOS

Debido a que la inmunidad adquirida no se desarrolla hasta después de la invasión por un organismo extraño o una toxina, está claro que el cuerpo debe tener algún mecanismo para reconocer esta invasión. Cada toxina u organismo casi siempre contiene uno o más compuestos químicos específicos en su composición que son diferentes de todos los demás compuestos. En general, son proteínas o grandes polisacáridos que inician la inmunidad adquirida; estas sustancias se llaman *antígenos* (*anti*cuerpo *gen*eradores).

Para que una sustancia sea antigénica, normalmente debe tener un peso molecular alto de 8000 o más. Además, el proceso de antigenicidad generalmente depende de grupos moleculares que se repiten regularmente, llamados *epítopos*, en la superficie de la molécula grande. Este factor también explica por qué las proteínas y los polisacáridos grandes son casi siempre antigénicos porque ambas sustancias tienen esta característica estereoquímica.

LOS LINFOCITOS SON RESPONSABLES DE LA INMUNIDAD ADQUIRIDA

La inmunidad adquirida es producto de los linfocitos del cuerpo. En las personas que tienen una falta genética de linfocitos o cuyos linfocitos han sido destruidos por radiación o sustancias químicas, no se puede desarrollar inmunidad adquirida. A los pocos días de nacer, esa persona muere de una infección bacteriana fulminante, a menos que sea tratada con medidas heroicas. Por tanto, está claro que los linfocitos son esenciales para la supervivencia de los seres humanos.

Los linfocitos se encuentran más extensamente en los ganglios linfáticos, pero también se encuentran en tejidos linfoides especiales como el bazo, las áreas submucosas del tracto gastrointestinal, el timo y la médula ósea. El tejido linfoide se distribuye ventajosamente en el cuerpo para interceptar los organismos invasores o las toxinas antes de que se propaguen demasiado.

En la mayoría de los casos, el agente invasor primero ingresa a los fluidos tisulares y luego es transportado por los vasos linfáticos al ganglio linfático u otro tejido linfoide. Por ejemplo, el tejido linfoide de las paredes gastrointestinales se expone inmediatamente a los antígenos que invaden el intestino. El tejido linfoide de la garganta y la faringe (incluidas las amígdalas y las adenoides) está bien ubicado para interceptar los antígenos que ingresan a través del tracto respiratorio superior. El tejido linfoide de los ganglios linfáticos está expuesto a antígenos que invaden los tejidos periféricos del cuerpo y el tejido linfoide de el bazo, el timo y la médula ósea desempeñan el papel específico de interceptar los agentes antigénicos que han logrado llegar a la sangre circulante.

Los linfocitos T y B promueven la inmunidad humoral y mediada por células. Aunque la mayoría de los linfocitos en el tejido linfoide normal se parecen cuando se estudian con un microscopio, estas células se dividen claramente en dos poblaciones principales. Una de las poblaciones, la *Linfocitos T* , es responsable de formar los linfocitos activados que proporcionan inmunidad mediada por células, y la otra población, la *Linfocitos B*, es responsable de la formación de anticuerpos que proporcionan inmunidad humoral.

Ambos tipos de linfocitos se derivan originalmente en el embrión de *células madre hematopoyéticas multipotentes* esa forma *células progenitoras linfoides comunes* como uno de sus descendientes más importantes a medida que se diferencian. Casi todos los linfocitos que se forman eventualmente terminan en el tejido linfoide, pero antes de hacerlo, se diferencian más o se preprocesan de las siguientes maneras.

Las células progenitoras linfoides que eventualmente están destinadas a formar linfocitos T activados primero migran y son preprocesadas en la glándula del timo; así, se les llama *T* linfocitos para designar el papel del timo. Son responsables de la inmunidad mediada por células.

La otra población de linfocitos, los linfocitos B que están destinados a formar anticuerpos, se preprocesan en el hígado durante la mitad de la vida fetal y en la médula ósea al final de la vida fetal y después del nacimiento. Esta población de células se descubrió por primera vez en aves, que tienen un órgano de preprocesamiento especial llamado *bursa de Fabricio*. Por esta razón, estos linfocitos se denominan *B* linfocitos para designar el papel de la bolsa, y son responsables de la inmunidad humoral. **Figura 35-1** muestra los dos sistemas de linfocitos para la formación, respectivamente, de (1) linfocitos T activados y (2) anticuerpos.

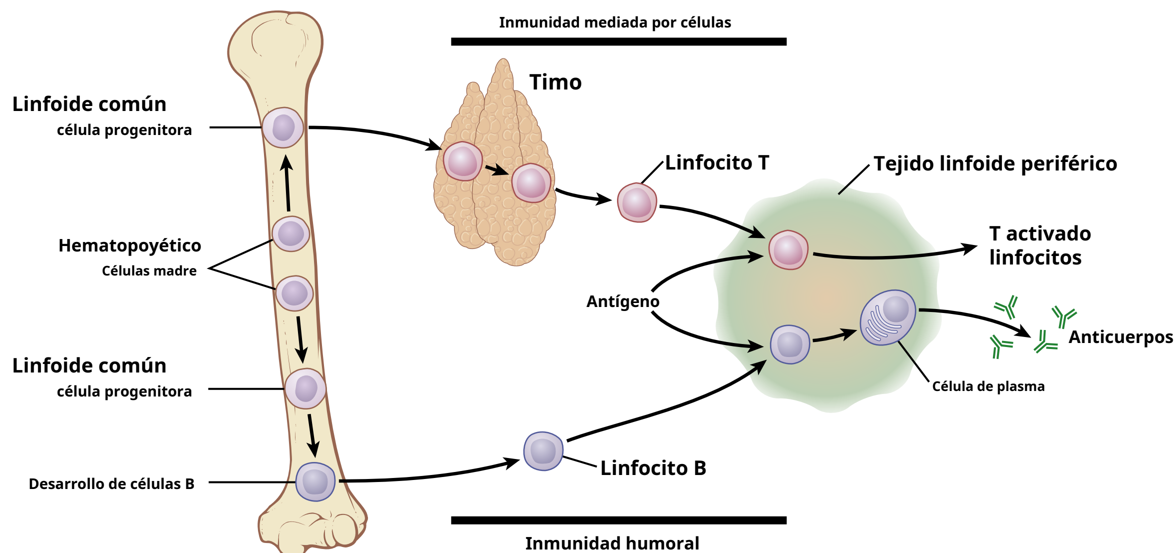


Figura 35-1. Formación de anticuerpos y linfocitos sensibilizados por un ganglio linfático en respuesta a antígenos. Esta figura también muestra el origen del tímico (*T*) y bursal (*B*) linfocitos que, respectivamente, son responsables de los procesos inmunitarios humorales y mediados por células.

PREPROCESAMIENTO DE LINFOCITOS TY B

Aunque todos los linfocitos del cuerpo se originan en *células madre comprometidas con linfocitos* del embrión, estas células madre son incapaces de formar anticuerpos o linfocitos T activados directamente. Antes de que puedan hacerlo, deben diferenciarse aún más en áreas de procesamiento inadecuado, como se indica a continuación.

La glándula del timo preprocesa los linfocitos T. Los linfocitos T, después de su origen en la médula ósea, primero migran a la glándula del timo. Aquí se dividen rápidamente y, al mismo tiempo, desarrollan una extrema diversidad para reaccionar contra diferentes antígenos específicos. Es decir, un linfocito tímico desarrolla una reactividad específica contra un antígeno y luego el siguiente linfocito desarrolla una especificidad contra otro antígeno. Este proceso continúa hasta que existen miles de tipos diferentes de linfocitos tímicos con reactividades específicas contra muchos miles de antígenos diferentes. Estos diferentes tipos de linfocitos T preprocesados ahora abandonan el timo y se diseminan a través de la sangre por todo el cuerpo para alojarse en el tejido linfoide en todas partes.

El timo también se asegura de que los linfocitos T que salen del timo no reaccionen contra las proteínas u otros antígenos que están presentes en los tejidos del propio cuerpo; de lo contrario, los linfocitos T serían letales para el propio cuerpo de la persona en solo unos pocos días. El timo selecciona qué linfocitos T serán liberados mezclándolos primero con prácticamente todos los linfocitos específicos.*autoantígenos* de los propios tejidos del cuerpo. Si un linfocito T reacciona, es destruido y fagocitado en lugar de ser liberado, lo que ocurre en un grupo del 90% de las células. Por lo tanto, las únicas células que finalmente se liberan son las que no reaccionan contra los propios antígenos del cuerpo; reaccionan solo contra los antígenos de una fuente externa, como una bacteria, una toxina o incluso un tejido trasplantado de otra persona.

La mayor parte del preprocesamiento de los linfocitos T en el timo se produce poco antes del nacimiento de un bebé y durante unos meses después del nacimiento. Más allá de este período, la extirpación del timo disminuye (pero no elimina) el sistema inmunológico de los linfocitos T. Sin embargo, la extirpación del timo varios meses antes del nacimiento puede prevenir el desarrollo de toda la inmunidad mediada por células, incluido el rechazo de órganos trasplantados.

Linfocitos B preprocesados de hígado y médula ósea. En los seres humanos, los linfocitos B se preprocesan en el hígado durante la mitad de la vida fetal y en la médula ósea al final de la vida fetal y después del nacimiento. Los linfocitos B se diferencian de los linfocitos T de dos formas:

1. En lugar de que la célula completa desarrolle reactividad contra el antígeno, como ocurre con los linfocitos T, los linfocitos B secretan activamente *anticuerpos* que son los agentes reactivos. Estos agentes son proteínas grandes que pueden combinarse con la sustancia antigénica y destruirla, como se explica en otra parte de este capítulo y en Capítulo 34.
2. Los linfocitos B tienen una diversidad aún mayor que los linfocitos T, por lo que forman muchos millones de tipos de anticuerpos de linfocitos B con diferentes reactividades específicas. Después del preprocesamiento, los linfocitos B, al igual que los linfocitos T, migran al tejido linfoide de todo el cuerpo, donde se alojan cerca de las áreas de linfocitos T.

LOS LINFOCITOS T Y LOS ANTICUERPOS B-LINFOCITOS REACCIONAN CONTRA ANTÍGENOS ESPECÍFICOS: EL PAPEL DE LOS CLONES DE LINFOCITOS

Cuando antígenos específicos entran en contacto con los linfocitos T y B en el tejido linfoide, algunos de los linfocitos T se activan para formar células T activadas y algunos de los linfocitos B se activan para formar anticuerpos. Las células T activadas y los anticuerpos, a su vez, reaccionan de manera muy específica contra los tipos particulares de antígenos que iniciaron su desarrollo. El mecanismo de esta especificidad se describe a continuación.

Millones de tipos específicos de linfocitos se almacenan en el tejido linfoide. Millones de diferentes tipos de linfocitos B preformados y linfocitos T preformados capaces de formar tipos altamente específicos de anticuerpos o células T se almacenan en el tejido linfático, como se explicó anteriormente. Cada uno de estos linfocitos preformados es capaz de formar solo un tipo de anticuerpo o un tipo de célula T con un solo tipo de especificidad, y solo el tipo específico de antígeno puede activarlo. Una vez que el antígeno activa el linfocito específico, se reproduce salvajemente, formando un gran número de linfocitos duplicados (**Figura 35-2.**). Si es un linfocito B, su progenie eventualmente secretará el tipo específico de anticuerpo que luego circula por todo el cuerpo. Si es un linfocito T, su progenie son células T sensibilizadas específicas que se liberan en la linfa, se transportan a la sangre y luego circulan a través de todos los fluidos tisulares y regresan a la linfa, a veces circulando alrededor y alrededor en este circuito durante meses. o años.

Todos los diferentes linfocitos que son capaces de formar un anticuerpo específico o célula T se denominan *clon de linfocitos*. Es decir, los linfocitos de cada clon son iguales, derivados originalmente de uno o unos pocos linfocitos tempranos de su tipo específico.

ORIGEN DE LOS MUCHOS CLONES DE LINFOCITOS

Sólo varios cientos o miles de genes codifican millones de diferentes tipos de anticuerpos y linfocitos T. Al principio, era un misterio cómo era posible que tan pocos genes codificaran los millones de diferentes especificidades de anticuerpos o células T producidas por el tejido linfoide. Este misterio ahora se ha resuelto.

El gen completo para formar cada tipo de célula T o célula B nunca está presente en las células madre originales a partir de las cuales se forman las células inmunitarias funcionales. En cambio, solo hay segmentos de genes, en realidad, cientos de esos segmentos, pero no genes completos. Durante el preprocesamiento de

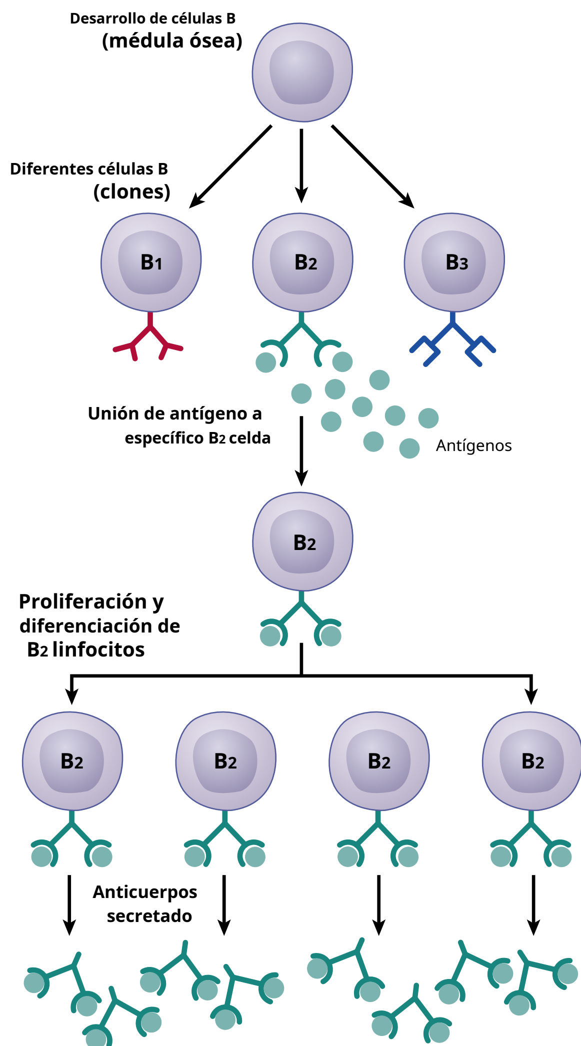


Figura 35-2. Un antígeno activa solo los linfocitos que tienen receptores de superficie celular que son complementarios y reconocen un antígeno específico. Existen millones de clones diferentes de linfocitos (se muestra como *B1*, *B2*, y *B3*). Cuando el clon de linfocitos (*B2* en este ejemplo) es activado por su antígeno, se reproduce para formar un gran número de linfocitos duplicados, que luego secretan anticuerpos.

los respectivos linfocitos de células T y B, estos segmentos de genes se mezclan entre sí en combinaciones aleatorias, formando finalmente genes completos.

Debido a que existen varios cientos de tipos de segmentos de genes, así como millones de combinaciones diferentes en las que los segmentos se pueden organizar en células individuales, se pueden comprender los millones de tipos de genes de células diferentes que pueden ocurrir. Para cada linfocito T o B funcional que finalmente se forma, la estructura del gen codifica solo una especificidad de antígeno. Estas células maduras luego se convierten en células T y B altamente específicas que se diseminan y pueblan el tejido linfoide.

MECANISMO PARA ACTIVAR CLONES DE LINFOCITOS

Cada clon de linfocitos responde a un solo tipo de antígeno (o a varios antígenos similares que tienen casi exactamente las mismas características estereoquímicas). La razón de esto es la siguiente. En el caso de los linfocitos B, cada uno de ellos tiene en su membrana de superficie celular alrededor de 100.000 moléculas de anticuerpos que reaccionarán de manera muy específica con un solo tipo de antígeno. Por lo tanto, cuando aparece el antígeno apropiado, se adhiere inmediatamente al anticuerpo en la membrana celular; esto conduce al proceso de activación, que se describe con más detalle a continuación. En el caso de los linfocitos T, moléculas similares a los anticuerpos, llamadas *proteínas receptoras de superficie* (o *Receptores de células T*), se encuentran en la superficie de la membrana de las células T, y también son muy específicas para un antígeno activador especificado. Por lo tanto, un antígeno estimula solo aquellas células que tienen receptores complementarios para el antígeno y ya están comprometidas a responder a él.

Papel de los macrófagos en el proceso de activación. Aparte de los linfocitos en el tejido linfoide, literalmente millones de macrófagos también están presentes en el mismo tejido. Estos macrófagos recubren los sinusoides de los ganglios linfáticos, el bazo y otros tejidos linfoides, y se encuentran en aposición de muchos de los linfocitos de los ganglios linfáticos. La mayoría de los organismos invasores son primero fagocitados y parcialmente digeridos por los macrófagos, y los productos antigénicos se liberan en el citosol de los macrófagos. Los macrófagos luego pasan estos antígenos por contacto de célula a célula directamente a los linfocitos, lo que lleva a la activación de los clones linfocíticos especificados. Los macrófagos, además, segregan una sustancia activadora especial, *interleucina-1*, que promueve aún más el crecimiento y la reproducción de los linfocitos específicos.

Papel de las células T en la activación de los linfocitos B. La mayoría de los antígenos activan tanto los linfocitos T como los linfocitos B al mismo tiempo. Algunas de las células T que se forman, llamadas *Células T auxiliares*, secretan sustancias específicas (denominadas colectivamente *linfocinas*) que activan los linfocitos B específicos. De hecho, sin la ayuda de estas células T colaboradoras, la cantidad de anticuerpos formados por los linfocitos B suele ser pequeña. Discutimos esta relación de cooperación entre las células T colaboradoras y las células B después de describir los mecanismos del sistema de inmunidad de las células T.

ATRIBUTOS ESPECÍFICOS DEL SISTEMA B-LINFOCITOS: INMUNIDAD HUMORAL Y ANTICUERPOS

Formación de anticuerpos por células plasmáticas. Antes de la exposición a un antígeno específico, los clones de linfocitos B permanecen latentes en el tejido linfoide. Al entrar un antígeno extraño, los macrófagos del tejido linfoide fagocitan el antígeno y luego lo presentan a los linfocitos B adyacentes. Además, el antígeno se presenta a las células T al mismo tiempo y se forman las células T auxiliares activadas. Estas células auxiliares también contribuyen a la activación extrema de los linfocitos B, como se analiza más adelante.

Los linfocitos B específicos para el antígeno se agrandan inmediatamente y adquieren la apariencia de *linfoblastos*.

Algunos de los linfoblastos se diferencian aún más para formar *plasmablastos*, que son precursores de las células plasmáticas. En los plasmablastos, el citoplasma se expande y el retículo endoplásmico rugoso prolifera enormemente. Luego, los plasmablastos comienzan a dividirse a una velocidad de aproximadamente una vez cada 10 horas durante aproximadamente nueve divisiones, lo que da una población total de aproximadamente 500 células por cada plasmablasto original en 4 días. La célula plasmática madura luego produce anticuerpos de gammaglobulina a una velocidad extremadamente rápida, alrededor de 2000 moléculas por segundo para cada célula plasmática. A su vez, los anticuerpos se secretan en la linfa y se transportan a la sangre circulante. Este proceso continúa durante varios días o semanas hasta que, finalmente, se produce el agotamiento y la muerte de las células plasmáticas.

La formación de células de memoria mejora la respuesta de los anticuerpos a la exposición posterior al antígeno. Algunos de los linfoblastos formados por la activación de un clon de linfocitos B no pasan a formar células plasmáticas sino que, en cambio, forman un número moderado de nuevos linfocitos B similares a los del clon original. En otras palabras, la población de células B del clon específicamente activado aumenta considerablemente y los nuevos linfocitos B se agregan a los linfocitos originales del mismo clon. También circulan por todo el cuerpo para poblar todo el tejido linfoide; inmunológicamente, sin embargo, permanecen inactivos hasta que se activan una vez más por una nueva cantidad del mismo antígeno. Estos linfocitos se llaman *celdas de memoria*. La exposición posterior al mismo antígeno provocará una respuesta de anticuerpos mucho más rápida y potente esta segunda vez porque hay muchas más células de memoria que linfocitos B originales del clon específico.

Figura 35-3. muestra las diferencias entre la respuesta primaria para formar anticuerpos que ocurre en la primera exposición a un antígeno específico y la respuesta secundaria que ocurre después de la segunda exposición al mismo antígeno. Nótese el retraso de una semana en la aparición de la respuesta primaria, su potencia débil y su corta vida. La respuesta secundaria, por el contrario, comienza rápidamente después de la exposición al antígeno.

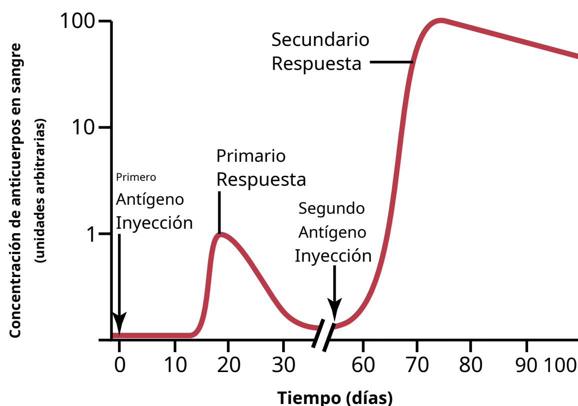


Figura 35-3. Evolución temporal de la respuesta de anticuerpos en la sangre circulante a una inyección primaria de antígeno y a una inyección secundaria varias semanas después.

(a menudo en cuestión de horas), es mucho más potente y forma anticuerpos durante muchos meses en lugar de solo unas pocas semanas. La potencia aumentada y la duración de la respuesta secundaria explican por qué la inmunización generalmente se logra inyectando antígeno en múltiples dosis, con períodos de varias semanas o varios meses entre inyecciones.

Generación de inmunidad de por vida por células plasmáticas. Cuando los linfocitos B vírgenes encuentran sus antígenos asociados, se activan y experimentan expansión clonal, se diferencian en *efímero* o *células plasmáticas de larga duración* que producen grandes cantidades de anticuerpos. Las células plasmáticas de vida corta proporcionan una protección rápida, pero sufren apoptosis después de unos días de secreción intensa de anticuerpos. Sin embargo, las células plasmáticas de larga vida residen en tejidos como la médula ósea y el tejido linfoide asociado al intestino y pueden seguir produciendo anticuerpos durante muchos años, proporcionando inmunidad de por vida contra enfermedades infecciosas como el sarampión y la viruela. Se han detectado altos títulos de anticuerpos específicos contra la viruela, por ejemplo, en la sangre de sujetos vacunados en la infancia, 70 años antes. Además, se demostró que los sobrevivientes mayores de la pandemia del virus de la influenza H1N1 de 1918 poseían anticuerpos neutralizantes de virus altamente funcionales contra este virus virulento 90 años después de haber sido infectados. Por lo tanto,

Naturaleza de los anticuerpos

Los anticuerpos son gammaglobulinas llamadas *inmunoglobulinas* (Igs) que tienen pesos moleculares entre 160.000 y 970.000 y constituyen aproximadamente el 20% de todas las proteínas plasmáticas. Todas las inmunoglobulinas están compuestas por combinaciones de *luz* y *cadenas polipeptídicas pesadas*. La mayoría son una combinación de dos cadenas ligeras y dos pesadas, como se muestra en **Figura 35-4.**. Sin embargo, algunas inmunoglobulinas tienen

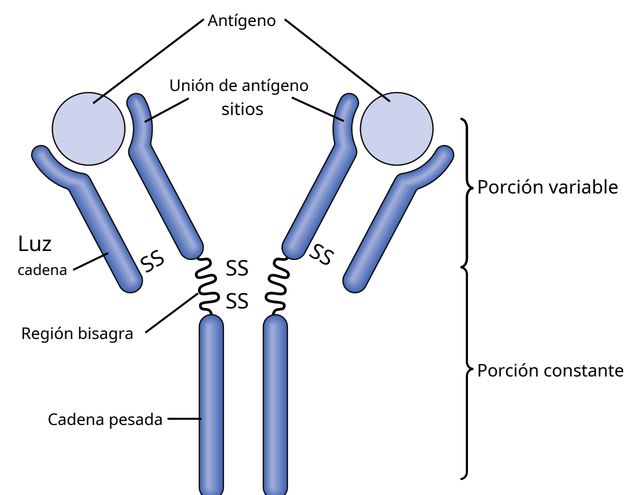


Figura 35-4. Estructura del anticuerpo IgG típico, que muestra que está compuesto por dos cadenas polipeptídicas pesadas y dos cadenas polipeptídicas ligeras. El antígeno se une en dos sitios diferentes en las porciones variables de las cadenas.

combinaciones de hasta 10 cadenas pesadas y 10 ligeras, que dan lugar a inmunoglobulinas de alto peso molecular. Sin embargo, en todas las inmunoglobulinas, cada cadena pesada está paralela a una cadena ligera en uno de sus extremos, formando así un par ligero-pesado; siempre hay al menos dos y hasta 10 pares de este tipo en cada molécula de inmunoglobulina.

Figura 35-4. muestra un extremo designado de cada cadena ligera y pesada, llamado el *porción variable*; el resto de cada cadena se llama*porción constante*. La porción variable es diferente para cada anticuerpo específico, y es esta porción la que se une específicamente a un tipo particular de antígeno. La porción constante determina otras propiedades del anticuerpo, estableciendo factores como la difusividad del anticuerpo en los tejidos, la adherencia a estructuras específicas en los tejidos, la unión al complejo del complemento, la facilidad con la que los anticuerpos atraviesan las membranas y otras propiedades biológicas del anticuerpo. . Una combinación de enlaces covalentes y no covalentes (disulfuro) mantiene unidas las cadenas ligera y pesada.

Especificidad de los anticuerpos. Cada anticuerpo es específico para un antígeno particular; esta característica es el resultado de la organización estructural única de los aminoácidos en las porciones variables de las cadenas ligeras y pesadas. La organización de aminoácidos tiene una forma estérica diferente para cada especificidad de antígeno, por lo que cuando un antígeno entra en contacto con él, múltiples grupos protésicos del antígeno encajan como una imagen especular con los del anticuerpo, lo que permite una unión rápida y estrecha entre los mismos. anticuerpo y antígeno. Cuando el anticuerpo es muy específico, hay tantos sitios de unión que el acoplamiento anticuerpo-antígeno es extremadamente fuerte, y se mantiene unido por (1) unión hidrófoba; (2) enlace de hidrógeno; (3) atracciones iónicas; y
(4) Fuerzas de van derWaals. También obedece a la ley termodinámica de acción de masas:

$$k_a = \frac{\text{Concentración de anticuerpo-antígeno unido}}{\text{Concentración de anticuerpo} \times \text{Concentración de antígeno}}$$

K_a se llama el *constante de afinidad* y es una medida de la fuerza con la que el anticuerpo se une al antígeno.

Tenga en cuenta especialmente en **Figura 35-4.** que hay dos sitios variables en el anticuerpo ilustrado para la unión de antígenos, lo que hace que este tipo de anticuerpo *bivalente*. Una pequeña proporción de los anticuerpos, que consisten en combinaciones de hasta 10 cadenas ligeras y 10 pesadas, tiene hasta 10 sitios de unión.

Cinco clases generales de anticuerpos. Hay cinco clases generales de anticuerpos, respectivamente denominados *IgM, IgG, IgA, IgD,* y *IgE*. "Ig" significa inmunoglobulina y las otras cinco letras designan las clases respectivas.

Para el propósito de nuestra discusión limitada, dos de estas clases de anticuerpos son de particular importancia: IgG, que es un anticuerpo bivalente y constituye aproximadamente el 75% de los anticuerpos de la persona normal, e IgE, que constituye solo un pequeño porcentaje de la anticuerpos pero

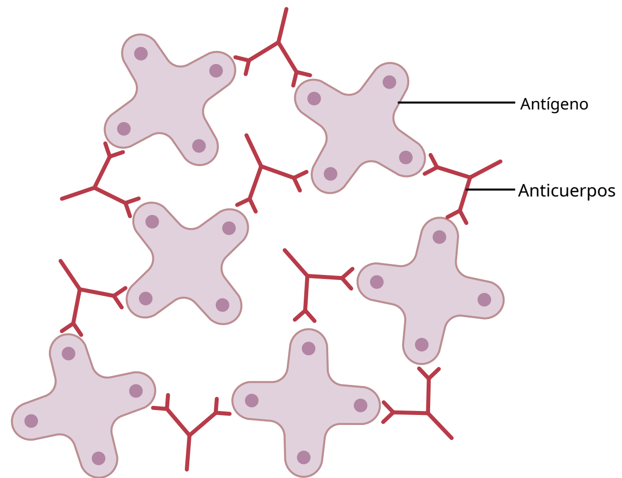


Figura 35-5. Unión de moléculas de antígeno entre sí mediante anticuerpos bivalentes.

está especialmente involucrado en alergias. La clase IgM también es interesante porque una gran parte de los anticuerpos formados durante la respuesta primaria son de este tipo. Estos anticuerpos tienen 10 sitios de unión que los hacen extremadamente efectivos para proteger al cuerpo contra los invasores, aunque no hay muchos anticuerpos IgM.

Mecanismos de acción de los anticuerpos

Los anticuerpos actúan principalmente de dos formas para proteger el cuerpo contra los agentes invasores: (1) por ataque directo al invasor; y (2) mediante la activación del sistema del complemento que luego tiene múltiples medios propios para destruir al invasor.

Acción directa de los anticuerpos sobre los agentes invasores. **Figura 35-5.** muestra anticuerpos (designados por las barras rojas en forma de Y) que reaccionan con antígenos (designados por los objetos sombreados). Debido a la naturaleza bivalente de los anticuerpos y los múltiples sitios de antígeno en la mayoría de los agentes invasores, los anticuerpos pueden inactivar al agente invasor de una de varias formas, como se indica a continuación:

1. Aglutinación, en la que múltiples partículas grandes con antígenos en sus superficies (por ejemplo, bacterias o glóbulos rojos) se unen en un grupo
2. Precipitación, en la que el complejo molecular de el antígeno soluble (p. ej., la toxina del tétanos) y el anticuerpo se vuelven tan grandes que se vuelven insolubles y precipitan
3. Neutralización, en la que los anticuerpos cubren los sitios tóxicos del agente antigénico.
4. Lisis, en la que algunos anticuerpos potentes ocasionalmente son capaces de atacar directamente las membranas de los agentes celulares y, por lo tanto, causar la ruptura del agente. Estas acciones directas de los anticuerpos a menudo no son lo suficientemente fuertes como para desempeñar un papel importante en la protección del cuerpo contra el invasor. La mayor parte de la protección se produce a través de los efectos amplificadores del sistema del complemento, que se describe a continuación.

SISTEMA COMPLEMENTARIO PARA LA ACCIÓN ANTICUERPO

La función principal del sistema del complemento es mejorar (complementar) las acciones de los anticuerpos y las células fagocíticas para neutralizar y destruir patógenos, eliminar las células dañadas del cuerpo y promover la inflamación. *Complemento* es un término colectivo que describe un sistema de aproximadamente 20 proteínas, muchas de las cuales son precursores de enzimas. Los principales actores de este sistema son 11 proteínas designadas C1 a C9, B y D, mostrado en **Figura 35-6.**. Todos estos están presentes normalmente entre las proteínas plasmáticas en la sangre, así como entre las proteínas que se escapan de los capilares hacia los espacios de los tejidos. Los precursores de enzimas normalmente están inactivos pero pueden ser activados por los llamados*camino clasico*.

Camino clásico. La ruta clásica se inicia mediante una reacción antígeno-anticuerpo. Es decir, cuando un anticuerpo se une a un antígeno, un sitio reactivo específico en la porción constante del anticuerpo se descubre o se activa, y esto a su vez se une directamente con la molécula C1 del sistema del complemento. Esto pone en movimiento una cascada de reacciones secuenciales, que se muestra en**Figura 35-6.**, comenzando con la activación de la proenzima C1. Las enzimas C1 que se forman activan sucesivamente cantidades crecientes de enzimas en las últimas etapas del sistema, de modo que, desde un comienzo pequeño, se produce una reacción amplificada extremadamente grande. Se forman múltiples productos finales, como se muestra a la derecha en la figura, y varios de ellos tienen efectos importantes que ayudan a prevenir el daño a los tejidos del cuerpo causado por el organismo invasor o la toxina. Entre los efectos más importantes se encuentran los siguientes:

1. *Opsonización y fagocitosis.* Uno de los productos de la cascada del complemento, C3b, activa fuertemente la fagocitosis por neutrófilos y macrófagos, haciendo que estas células engullen a las bacterias a las que se unen los complejos antígeno-anticuerpo. Este proceso se llama*opsonización.* A menudo aumenta la cantidad de bacterias que pueden ser destruidas en muchos cientos de veces.
2. *Lisis.* Uno de los productos más importantes de la cascada del complemento es el *complejo de ataque de membrana* (también llamado el *complejo citolítico*), que es una combinación de múltiples factores del complemento designados como C5b6789. Este complejo de ataque a la membrana se inserta en la bicapa lipídica de la membrana celular, creando poros que son permeables a los iones y provocando la ruptura osmótica de las membranas celulares de bacterias u otros organismos invasores.
3. *Aglutinación.* Los productos complementarios también cambiar las superficies de los organismos invasores, haciendo que se adhieran entre sí, promoviendo así la aglutinación.
4. *Neutralización de virus.* Las enzimas del complemento y otros productos del complemento pueden atacar las estructuras de algunos virus y, por lo tanto, hacerlos no virulentos.
5. *Quimiotaxis.* El fragmento C5a inicia la quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos, lo que provoca que un gran número de estos fagocitos migren al área de tejido adyacente al agente antigénico.
6. *Activación de mastocitos y basófilos.* Los fragmentos C3a, C4a y C5a activan mastocitos y basófilos, lo que hace que liberen histamina, heparina y varias otras sustancias en los fluidos locales. Estas sustancias, a su vez, provocan un aumento del flujo sanguíneo local, un aumento de la fuga de líquido y proteínas plasmáticas al tejido y otras reacciones tisulares locales que ayudan a inactivar o inmovilizar el agente antigénico. Estos mismos factores juegan un papel importante en la inflamación (discutido en Capítulo 34) y alergia, que se comentarán más adelante.

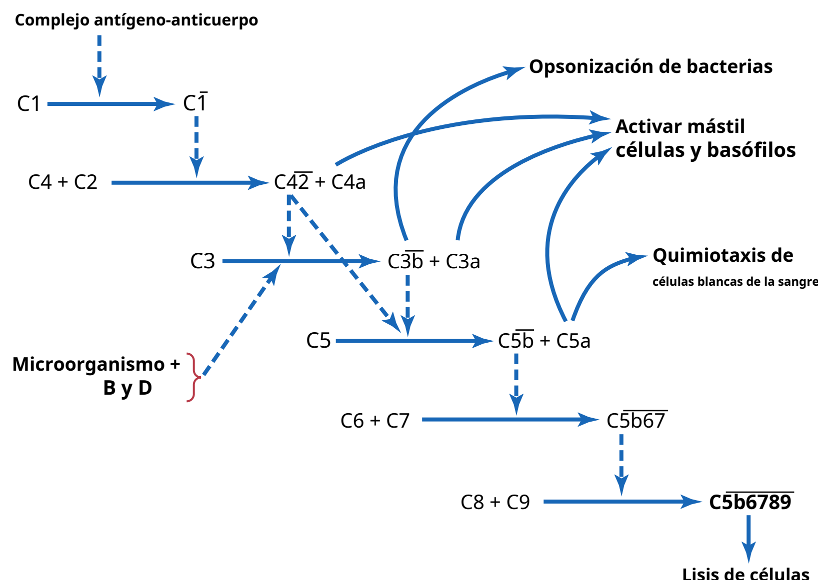


Figura 35-6. Cascada de reacciones durante la activación de la vía clásica del complemento.

7. *Efectos inflamatorios.* Además de los efectos inflamatorios causados por la activación de los mastocitos y basófilos, varios otros productos del complemento contribuyen a la inflamación local. Estos productos causan (1) el flujo sanguíneo ya aumentado para aumentar aún más; (2) aumento de la fuga capilar de proteínas; y (3) las proteínas del líquido intersticial se coagulan en los espacios de los tejidos, evitando así el movimiento del organismo invasor a través de los tejidos.

ATRIBUTOS ESPECIALES DEL SISTEMA T-LINFOCITOS: CÉLULAS T ACTIVADAS E INMUNIDAD MEDIADA POR CÉLULAS

Liberación de células T activadas del tejido linfoide y formación de células de memoria. Al exponerse al antígeno apropiado, tal como lo presentan los macrófagos adyacentes, los linfocitos T de un clon de linfocito específico proliferan y liberan un gran número de linfocitos T activados, que reaccionan específicamente de forma paralela a la liberación de anticuerpos por los linfocitos B activados. La principal diferencia es que en lugar de liberar anticuerpos, se forman células T activadas completas y se liberan en la linfa. Estas células T luego pasan a la circulación, se distribuyen por todo el cuerpo, atraviesan las paredes capilares hacia los espacios de los tejidos, regresan a la linfa y a la sangre nuevamente, y circulan una y otra vez por todo el cuerpo, a veces durante meses o incluso años.

También, *Células de memoria de linfocitos T* se forman de la misma manera que se forman las células de memoria B en el sistema de anticuerpos. Es decir, cuando un clon de linfocitos T es activado por un antígeno, muchos de los linfocitos recién formados se conservan en el tejido linfoide para convertirse en linfocitos T adicionales de ese clon específico; de hecho, estas células de memoria incluso se diseminan por el tejido linfoide de todo el cuerpo. Por lo tanto, en la exposición posterior al mismo antígeno en cualquier parte del cuerpo, la liberación de células T activadas ocurre mucho más rápidamente y con mucha más fuerza que durante la primera exposición.

Células presentadoras de antígenos, proteínas del complejo principal de histocompatibilidad y receptores de antígenos en los linfocitos T. Las respuestas de las células T son extremadamente específicas de antígenos, como las respuestas de anticuerpos de las células B, y son al menos tan importantes como los anticuerpos en la defensa contra la infección. De hecho, las respuestas inmunitarias adquiridas generalmente requieren la ayuda de las células T para comenzar el proceso, y las células T desempeñan un papel importante para ayudar a eliminar los patógenos invasores.

Aunque los linfocitos B reconocen antígenos intactos, los linfocitos T responden a los antígenos solo cuando están unidos a moléculas específicas llamadas *Proteínas MHC* en la superficie de *células presentadoras de antígenos* en los tejidos linfoides (**Figura 35-7.**). Los tres tipos principales de células presentadoras de antígenos son *macrófagos, linfocitos B*, y *células dendríticas*. Las células dendríticas (también conocidas como *células accesorias*), las más potentes de las células presentadoras de antígenos, se encuentran en todo el cuerpo y su función principal es

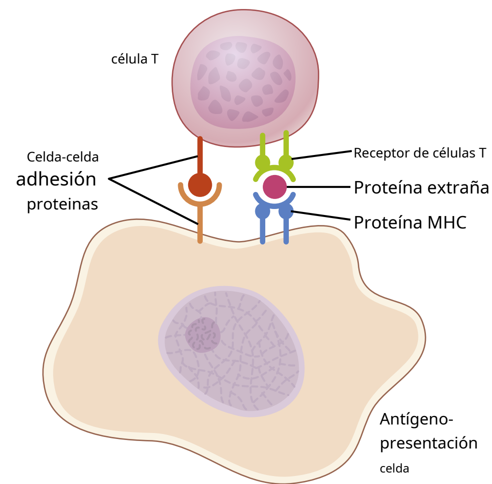


Figura 35-7. La activación de las células T requiere la interacción de los receptores de las células T con un antígeno (proteína extraña) que es transportado a la superficie de la célula presentadora de antígeno por un complejo principal de histocompatibilidad (*MHC*) proteína. Las proteínas de adhesión de célula a célula permiten que la célula T se una a la célula presentadora de antígeno el tiempo suficiente para activarse.

para presentar antígenos a las células T. La interacción de las proteínas de adhesión celular es crítica para permitir que las células T se unan a las células presentadoras de antígenos el tiempo suficiente para activarse.

Las proteínas MHC están codificadas por un gran grupo de genes *complejo mayor de histocompatibilidad* (MHC). Las proteínas MHC se unen a fragmentos peptídicos de proteínas antigénicas que se degradan dentro de las células presentadoras de antígenos y luego las transportan a la superficie celular. Hay dos tipos de proteínas MHC: (1) *Proteínas MHC I*, que presentan antígenos a *células T citotóxicas;* y 2) *Proteínas MHC II*, que presentan antígenos a *Células T auxiliares*. Las funciones específicas de las células T cooperadoras y citotóxicas se describen más adelante.

Los antígenos de la superficie de las células presentadoras de antígenos se unen a las moléculas receptoras de las superficies de las células T de la misma forma que se unen a los anticuerpos de proteínas plasmáticas. Estas moléculas receptoras están compuestas por una unidad variable similar a la porción variable del anticuerpo humoral, pero su sección de tallo está firmemente unida a la membrana celular del linfocito T. Hay hasta 100.000 sitios receptores en una sola célula T.

DIFERENTES TIPOS DE CÉLULAS T Y SUS FUNCIONES

Ha quedado claro que existen múltiples tipos de células T, clasificadas en tres grupos principales: (1) *Células T auxiliares;* (2) *células T citotóxicas;* y (3) *células T reguladoras* (también llamado *células T supresoras*). Las funciones de cada una de estas células T son distintas.

Las células T colaboradoras son las células T más numerosas

Las células T colaboradoras son las más numerosas de las células T, constituyendo habitualmente más del 75% de todas ellas. Como su nombre lo indica, ayudan en las funciones del sistema inmunológico de muchas formas. Sirven como el principal regulador de

virtualmente todas las funciones inmunes, como se muestra en **Figura 35-8.** . Hacen esto formando una serie de mediadores de proteínas, llamados *linfocinas*, que actúan sobre otras células del sistema inmunológico, así como sobre las células de la médula ósea.

Cuando se estimulan, las células T auxiliares CD4 + vírgenes pueden diferenciarse en subconjuntos que producen diferentes linfocinas y realizan diferentes funciones. **Tabla 35-1** resume los principales subconjuntos de células T auxiliares, las linfocinas que inducen cada subconjunto, las linfocinas producidas por los subconjuntos y las reacciones inmunológicas que desencadena cada subconjunto.

Funciones reguladoras específicas de las linfocinas. En ausencia de las linfocinas de las células T colaboradoras, el resto del sistema inmunológico está casi paralizado. De hecho, son las células T colaboradoras las que se inactivan o acariciado por el *virus de inmunodeficiencia humana* (VIH), que deja al cuerpo casi totalmente desprotegido contra las enfermedades infecciosas, lo que conduce a los ahora bien conocidos efectos debilitantes y letales de *síndrome de inmunodeficiencia adquirida* (SIDA). Algunas de las funciones reguladoras específicas se describen en las siguientes secciones.

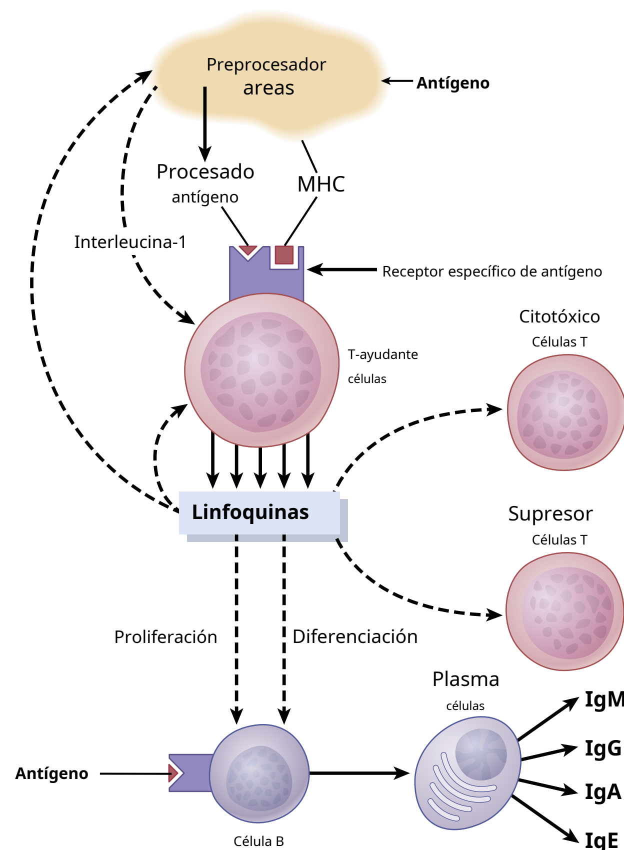


Figura 35-8. Regulación del sistema inmunológico, enfatizando un papel fundamental de las células T colaboradoras. MHC, complejo mayor de histocompatibilidad.

Estimulación del crecimiento y proliferación de células T citotóxicas y células T reguladoras. En ausencia de células T auxiliares, los clones para producir células T citotóxicas y células T reguladoras son activados sólo ligeramente por la mayoría de los antígenos. La linfocina*interleucina-2* tiene un efecto estimulante especialmente fuerte al provocar el crecimiento y la proliferación de células T citotóxicas y reguladoras. Además, varias de las otras linfocinas tienen efectos menos potentes.

Estimulación del crecimiento y diferenciación de células B para formar células plasmáticas y anticuerpos. Las acciones directas de los antígenos para provocar el crecimiento de células B, la proliferación, la formación de células plasmáticas y la secreción de anticuerpos también son leves sin la ayuda de las células T colaboradoras. Casi todas las interleucinas participan en la respuesta de las células B, pero especialmente*interleucinas 4, 5 y 6*. Estas tres interleucinas tienen efectos tan potentes sobre las células B que se han denominado*Factores estimulantes de células B* o *Factores de crecimiento de células B*.

Activación del sistema de macrófagos. Las linfocinas también afectan a los macrófagos. En primer lugar, ralentizan o detienen la migración de los macrófagos después de haber sido atraídos quimiotácticamente hacia el área del tejido inflamado, lo que provoca una gran acumulación de macrófagos. En segundo lugar, activan los macrófagos para provocar una fagocitosis más eficaz, lo que les permite atacar y destruir un número cada vez mayor de bacterias invasoras u otros agentes destructores de tejidos.

Efecto estimulante de la retroalimentación sobre las células T colaboradoras. Algunas de las linfocinas, especialmente la interleucina-2, tienen un efecto de retroalimentación positiva directa en la estimulación de la activación de las células T colaboradoras. Esto actúa como un amplificador al mejorar aún más la respuesta de las células auxiliares, así como toda la respuesta inmune a un antígeno invasor.

Las células T citotóxicas son células asesinas

La célula T citotóxica es una célula de ataque directo que es capaz de matar microorganismos y, a veces, incluso algunos de los

Tabla 35-1 Subconjuntos de células T auxiliares

	TH1	**TH2**	**TH17**
Linfoquinas que inducir subconjunto	IFN-γ, IL-12	Il-4	TGF-β, Il-1, Il-6, IL-23
Linfoquinas principales / factores producidos	IFN-γ, Il-2 TNF-α, GM-CSF	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, Il-13	Il-17, IL-22
Mayor inmune reacciones	Activación de macrófagos, Estimular el anticuerpo IgG producción	Estimular la producción de IgE, activación de mastocitos y eosinófilos.	Reclutamiento de neutrófilos y monocitos.

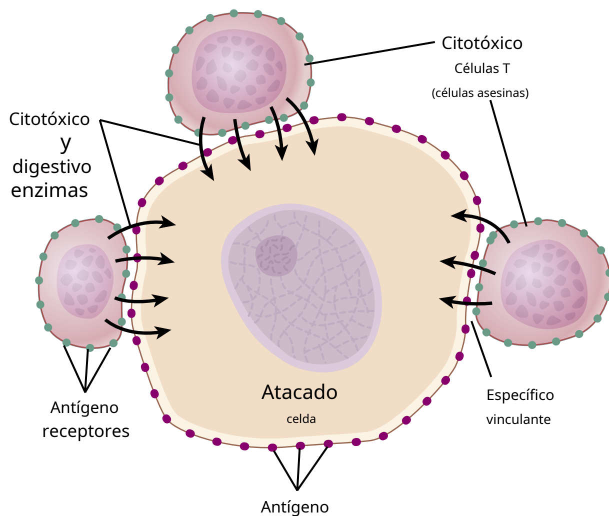


Figura 35-9. Destrucción directa de una célula invasora por linfocitos sensibilizados (células T citotóxicas).

las propias células del cuerpo. Por esta razón, estas células se denominan*células asesinas*. Las proteínas receptoras en las superficies de las células citotóxicas CD8 + hacen que se unan estrechamente a los organismos o células que contienen el antígeno específico de unión apropiado. Luego matan a la celda atacada de la manera que se muestra en**Figura 35-9.**. Después de unirse, la célula T citotóxica secreta proteínas formadoras de agujeros, llamadas*perforins*, que literalmente perfora agujeros redondos en la membrana de la célula atacada. Luego, el líquido fluye rápidamente hacia la célula desde el espacio intersticial. Además, la célula T citotóxica libera sustancias citotóxicas directamente en la célula atacada. Casi de inmediato, la célula atacada se hincha mucho y, por lo general, se disuelve poco después.

De especial importancia es que estas células citotóxicas asesinas pueden separarse de las células víctimas después de haber perforado agujeros y liberado sustancias citotóxicas y luego seguir adelante para matar más células. Algunas de estas células persisten durante meses en los tejidos.

Algunas de las células T citotóxicas son especialmente letales para las células de tejido que han sido invadidas por virus porque muchas partículas de virus quedan atrapadas en las membranas de las células de tejido y atraen a las células T en respuesta a la antigenicidad viral. Las células citotóxicas también juegan un papel importante en la destrucción de células cancerosas, células de trasplante de corazón u otros tipos de células que son extrañas al propio cuerpo de la persona.

Células T reguladoras

Se sabe mucho menos sobre las células T reguladoras que sobre las otras, pero son capaces de suprimir las funciones tanto de las células T auxiliares como de las citotóxicas. Se cree que estas funciones supresoras de las células T reguladoras CD4 + evitan que las células citotóxicas provoquen reacciones inmunes excesivas que podrían dañar los propios tejidos del cuerpo. Es probable que el sistema de células T supresoras juegue un papel importante al limitar la capacidad del sistema inmunológico para atacar los tejidos corporales de una persona, llamados*tolerancia inmune*, como se explica en la siguiente sección.

TOLERANCIA DEL SISTEMA DE INMUNIDAD ADQUIRIDO A LOS PROPIOS TEJIDOS DEL CUERPO - PAPEL DEL PREPROCESADO EN EL TIMO Y LA MÉDULA ÓSEA

El proceso de inmunidad adquirida destruiría el propio cuerpo del individuo si esa persona se volviera inmune a sus propios tejidos. El mecanismo inmunológico normalmente reconoce los propios tejidos de una persona como distintos de las bacterias o virus, y el sistema inmunológico de la persona forma pocos anticuerpos o células T activadas contra sus propios antígenos.

La mayoría de los resultados de tolerancia de la selección de clones durante el preprocesamiento. Se cree que la mayor parte de la tolerancia se desarrolla durante el preprocesamiento de los linfocitos T en el timo y de los linfocitos B en la médula ósea. Esto se debe a que la inyección de un antígeno fuerte en un feto mientras se preprocesan los linfocitos en estas dos áreas evita el desarrollo de clones de linfocitos en el tejido linfoide que son específicos del antígeno inyectado. Los experimentos han demostrado que los linfocitos inmaduros específicos en el timo, cuando se exponen a un antígeno fuerte, se vuelven linfoblásticos, proliferan considerablemente y luego se combinan con el antígeno estimulante, un efecto que se cree que hace que las células sean destruidas por las células epiteliales del timo antes. pueden migrar y colonizar el tejido linfoide corporal total.

Durante el preprocesamiento de los linfocitos en el timo y la médula ósea, todos o la mayoría de los clones de linfocitos que son específicos para dañar los propios tejidos del cuerpo parecen autodestruirse debido a su exposición continua a los antígenos del cuerpo.

La falla del mecanismo de tolerancia causa enfermedades autoinmunes. A veces, las personas pierden la tolerancia inmunológica de sus propios tejidos. Este fenómeno ocurre en mayor medida cuanto mayor se vuelve una persona. Por lo general, ocurre después de la destrucción de algunos de los tejidos del propio cuerpo, lo que libera cantidades considerables de *autoantígenos* que circulan en el cuerpo y presumiblemente causan inmunidad adquirida en forma de células T activadas o anticuerpos.

Se han descrito más de 100 enfermedades que resultan de la autoinmunidad e incluyen: (1) *fiebre reumática*, en el que el cuerpo se inmuniza contra los tejidos de las articulaciones y el corazón, especialmente las válvulas cardíacas, después de la exposición a un tipo específico de toxina estreptocócica que tiene un epítopo en su estructura molecular similar a la estructura de algunos de los autoantígenos propios del cuerpo. ; (2) un tipo de*glomerulonefritis*, en el que la persona se inmuniza contra las membranas basales de los glomérulos; (3)*Miastenia gravis*, en el que se desarrolla inmunidad contra las proteínas receptoras de acetilcolina de la unión neuromuscular, provocando parálisis; (4)*esclerosis múltiple* (EM), en el que el sistema inmunológico ataca la mielina que recubre las fibras nerviosas, alterando los nervios

comunicación del sistema; y (5)*lupus eritematoso sistémico* (LES), en el que la persona se inmuniza contra muchos tejidos corporales diferentes al mismo tiempo, una enfermedad que causa un daño extenso e incluso la muerte cuando el LES es grave.

INMUNIZACIÓN POR INYECCIÓN DE ANTÍGENOS

La inmunización se ha utilizado durante muchos años para producir inmunidad adquirida contra enfermedades específicas. Una persona puede inmunizarse inyectando organismos muertos que ya no son capaces de causar enfermedades pero que aún tienen algunos de sus antígenos químicos. Este tipo de inmunización se usa para proteger contra la fiebre tifoidea, la tos ferina, la difteria y muchos otros tipos de enfermedades bacterianas.

Se puede lograr inmunidad contra toxinas que han sido tratadas con productos químicos de modo que su naturaleza tóxica ha sido destruida, aunque sus antígenos que causan inmunidad aún estén intactos. Este procedimiento se utiliza para inmunizar contra el tétanos, el botulismo y otras enfermedades tóxicas similares.

Y, finalmente, una persona puede inmunizarse al ser infectada con organismos vivos que han sido atenuados. Es decir, estos organismos se han cultivado en medios de cultivo especiales o se han pasado a través de una serie de animales hasta que han mutado lo suficiente como para no causar enfermedades, pero aún portan antígenos específicos necesarios para la inmunización. Este procedimiento se utiliza para proteger contra la viruela, la fiebre amarilla, la poliomielitis, el sarampión y muchas otras enfermedades virales.

INMUNIDAD PASIVA

Hasta ahora, toda la inmunidad adquirida que hemos discutido ha sido *inmunidad activa*—Es decir, el propio cuerpo de la persona desarrolla anticuerpos o células T activadas en respuesta a la invasión del cuerpo por un antígeno extraño. Sin embargo, se puede lograr una inmunidad temporal en una persona sin inyectar ningún antígeno. Esta inmunidad temporal se logra mediante la infusión de anticuerpos, células T activadas o ambos obtenidos de la sangre de otra persona o de algún otro animal que haya sido inmunizado activamente contra el antígeno.

Los anticuerpos duran en el cuerpo del receptor de 2 a 3 semanas y, durante ese tiempo, la persona está protegida contra la enfermedad invasora. Las células T activadas duran unas pocas semanas si se transfunden de otra persona, pero solo unas pocas horas o unos pocos días si se transfunden de un animal. Dicha transfusión de anticuerpos o linfocitos T para conferir inmunidad se llama*inmunidad pasiva*.

ALERGIA E HIPERSENSIBILIDAD

Un efecto secundario indeseable importante de la inmunidad es el desarrollo, en algunas condiciones, de una alergia u otro tipo de *hipersensibilidad inmunitaria*. Hay varios tipos de alergia y otras hipersensibilidades, algunas de las cuales ocurren solo en personas que tienen una tendencia alérgica específica.

ALERGIA CAUSADA POR CÉLULAS T ACTIVADAS: ALERGIA DE REACCIÓN RETARDADA

La alergia de reacción retardada es causada por células T activadas y no por anticuerpos. En el caso de*hiedra venenosa*, la toxina de la hiedra venenosa en sí misma no causa mucho daño a los tejidos. Sin embargo, en exposiciones repetidas, causa la formación de linfocitos T auxiliares activados y citotóxicos. Luego, después de la exposición posterior a la toxina de la hiedra venenosa, en aproximadamente un día, las células T activadas se difunden desde la sangre circulante en grandes cantidades hacia la piel para responder a la toxina de la hiedra venenosa. Al mismo tiempo, estas células T provocan un tipo de reacción inmunitaria mediada por células. Recordando que este tipo de inmunidad puede provocar la liberación de muchas sustancias tóxicas de las células T activadas, así como la invasión extensa de los tejidos por los macrófagos, junto con sus efectos posteriores, se puede entender que el resultado final de algunas alergias de reacción retardada puede ser un daño tisular grave.*ataques de asma* en el caso de algunos antígenos transportados por el aire.

ALERGIAS ATÓPICAS ASOCIADAS CON EXCESO DE ANTICUERPOS IGE

Algunas personas tienen tendencia alérgica. Sus alergias se llaman*alergias atópicas* porque son causados por una respuesta no ordinaria del sistema inmunológico. La tendencia alérgica se transmite genéticamente de padres a hijos y se caracteriza por la presencia de grandes cantidades de anticuerpos IgE en la sangre. Estos anticuerpos se llaman *reagins* o *anticuerpos sensibilizantes* para distinguirlos de los anticuerpos IgG más comunes. Cuando un*alergeno* (definido como un antígeno que reacciona específicamente con un tipo específico de anticuerpo de reagina IgE) ingresa al cuerpo, se produce una reacción alérgeno-reagina y se produce una reacción alérgica posterior.

Una característica especial de los anticuerpos IgE (las reaginas) es una fuerte propensión a unirse a mastocitos y basófilos. De hecho, un solo mastocito o basófilo puede unirse hasta medio millón de moléculas de anticuerpos IgE. Luego, cuando un antígeno (un alérgeno) que tiene múltiples sitios de unión se une a varios anticuerpos IgE que ya están adheridos a un mastocito o basófilo, hay un cambio inmediato en la membrana del mastocito o basófilo, tal vez como resultado de un examen físico. efecto de las moléculas de anticuerpo para contorsionar la membrana celular. En cualquier caso, muchos de los mastocitos y basófilos se rompen; otros liberan agentes especiales inmediatamente o poco después, incluyendo*histamina, proteasa, sustancia de reacción lenta de la anafilaxia* (una mezcla de leucotrienos tóxicos), *eosinófilos*

sustancia quimiotáctica, sustancia quimiotáctica de neutrófilos, heparina, y *factores activadores de plaquetas*. Estas sustancias provocan efectos tales como dilatación de los vasos sanguíneos locales, atracción de eosinófilos y neutrófilos al sitio reactivo, aumento de la permeabilidad de los capilares con pérdida de líquido hacia los tejidos y contracción de las células del músculo liso local. Por lo tanto, pueden ocurrir varias respuestas tisulares diferentes, dependiendo del tipo de tejido en el que se produzca la reacción alérgeno-reagina. A continuación se describen algunos de los diferentes tipos de reacciones alérgicas causadas de esta manera.

Anafilaxia: reacción alérgica generalizada. Cuando un alérgeno específico se inyecta directamente en la circulación, el alérgeno puede reaccionar con los basófilos de la sangre y los mastocitos en los tejidos ubicados inmediatamente fuera de los vasos sanguíneos pequeños si los basófilos y los mastocitos han sido sensibilizados por la unión de las reaginas IgE. Por lo tanto, se produce una reacción alérgica generalizada en todo el sistema vascular y tejidos estrechamente asociados. Esta reacción se llama *anafilaxia*. La histamina se libera en la circulación y causa vasodilatación en todo el cuerpo, así como un aumento de la permeabilidad de los capilares, con la consiguiente pérdida marcada de plasma de la circulación. Ocasionalmente, una persona que experimenta esta reacción muere de shock circulatorio en unos pocos minutos, a menos que sea tratada con epinefrina para contrarrestar los efectos de la histamina.

También se libera de los basófilos y mastocitos activados una mezcla de leucotrienos llamada *sustancia de reacción lenta de la anafilaxia*. Estos leucotrienos pueden causar espasmos del músculo liso de los bronquiolos, provocando un ataque similar al asma y, en ocasiones, provocando la muerte por asfixia.

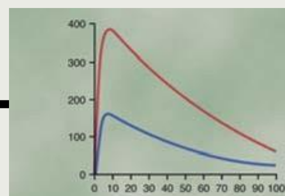
Urticaria: reacciones anafilactoides localizadas. La urticaria se debe a que el antígeno entra en áreas específicas de la piel y provoca reacciones anafilactoides localizadas. La histamina liberada localmente causa: (1) vasodilatación que induce un brote rojo inmediato; y (2) aumento de la permeabilidad local de los capilares que conduce a áreas circunscritas locales de hinchazón de la piel en unos pocos minutos más. Las hinchazones se denominan comúnmente*urticaria*. La administración de antihistamínicos a una persona antes de la exposición evitará la urticaria.

Fiebre del heno. En la fiebre del heno, la reacción alérgeno-reagina se produce en la nariz. La histamina liberada en respuesta a la reacción causa dilatación vascular intranasal local, con el consiguiente aumento de la presión capilar y aumento de la permeabilidad capilar. Ambos efectos provocan una rápida fuga de líquido hacia las cavidades nasales y hacia los tejidos más profundos asociados de la nariz, y los revestimientos nasales se hinchan y secretan. Una vez más, el uso de antihistamínicos puede prevenir esta reacción de hinchazón. Sin embargo, otros productos de la reacción alérgeno-reagina aún pueden causar irritación de la nariz, provocando el típico síndrome de estornudos.

Asma. El asma ocurre a menudo en la persona alérgica hipersensible. En estos individuos, la reacción alérgeno-reagina se produce en los bronquiolos de los pulmones. Aquí, se cree que un producto importante liberado por las células del mástil es el*sustancia de reacción lenta de la anafilaxia* (una mezcla de tres leucotrienos), que causa espasmo del músculo liso bronquiolar. En consecuencia, la persona tiene dificultad para respirar hasta que se hayan eliminado los productos reactivos de la reacción alérgica. La administración de antihistamínicos tiene menos efecto sobre el curso del asma porque la histamina no parece ser el factor principal que desencadena la reacción asmática.

Bibliografía

Biglarnia AR, Huber-Lang M, Mohlin C, Ekdahl KN, Nilsson B: El papel multifacético del complemento en el trasplante de riñón. Nat Rev Nephrol 14: 767, 2018.
Brynjolfsson SF, Persson Berg L, Olsen Ekerhult T, et al: Células plasmáticas de larga duración en ratones y hombres. Front Immunol 2018 16 de noviembre; 9: 2673. https: //www.org.doi.10.3389/fimmu.2018.02673.
Chiossone L, Dumas PY, Vienne M, Vivier E: Células asesinas naturales y otras células linfoides innatas en el cáncer. Nat Rev Immunol 18: 671, 2018.
Crosby CM, Kronenberg M: Funciones específicas de tejido de las células T asesinas naturales invariantes. Nat Rev Immunol 18: 559, 2018.
Cyster JG, Allen CDC: Respuestas de las células B: dinámica y decisiones de interacción celular. Celda 177: 524, 2019.
DeNardo DG, Ruffell B: Los macrófagos como reguladores de la inmunidad e inmunoterapia tumoral. Nat Rev Immunol 19: 369, 2019. Eisenbarth SC: Subconjuntos de células dendríticas en la programación de células T: la ubicación dicta la función. Nat Rev Immunol 19:89, 2019.
Gattinoni L, Speiser DE, Lichterfeld M, Bonini C: células madre de memoria T en la salud y la enfermedad. Nat Med 23:18, 2017.
Georg P, Sander LE: Sensores innatos que regulan las respuestas a las vacunas. Curr Opin Immunol 59:31, 2019.
Heath WR, Kato Y, Steiner TM, Caminschi I: presentación de antígeno por células dendríticas para la activación de células B. Curr Opin Immunol 58:44, 2019.
Ho AW, Kupper TS: Células T y la piel: de la inmunidad protectora a los trastornos inflamatorios de la piel. Nat Rev Immunol 19: 490, 2019.
Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O: Síndromes poliendocrinos autoinmunes. N Engl J Med 378: 1132, 2018.
Israel E, Reddel HK: asma grave y difícil de tratar en adultos. N Engl J Med 377: 965, 2017.
Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK: Asma. Lancet 391: 783, 2018.
Reis ES, Mastellos DC, Hajishengallis G, Lambris JD: nuevos conocimientos sobre las funciones inmunes del complemento. Nat Rev Immunol 19: 503, 2019.
Robson KJ, Ooi JD, Holdsworth SR, Rossjohn J, Kitching AR: HLA y enfermedad renal: de asociaciones a mecanismos. Nat Rev Nephrol 14: 636, 2018.
Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R: Las múltiples vías hacia la autoinmunidad. Nat Immunol 18: 716, 2017.
Yatim N, Cullen S, Albert ML: Las células moribundas regulan activamente las respuestas inmunitarias adaptativas. Nat Rev Immunol 17: 262, 2017.



CAPÍTULO

UNIDAD

Tipos de sangre; Transfusión; y Tiproblema y

LA ANTIGENICIDAD CAUSA INMUNIDAD REACCIONES DE SANGRE

Cuando se intentaron primero transfusiones de sangre de una persona a otra, a menudo se producían aglutinaciones inmediatas o retardadas y flemólisis de los glóbulos rojos (RBC), lo que provocaba reacciones transfusionales típicas que con frecuencia conducían a la muerte. Pronto se descubrió que los tipos de sangre planos de diferentes personas tienen diferentes propiedades antigénicas e inmunes, por lo que los anticuerpos planos en el plasma de un tipo sanguíneo reaccionarán con los antígenos en las superficies de los glóbulos rojos de otro tipo sanguíneo. Si se toman las precauciones adecuadas, se puede determinar con el tiempo que los anticuerpos y antígenos presentes en la sangre del donante y del receptor provoquen una reacción a la transfusión.

Multiplicidad de antígenos en las células sanguíneas

Al menos 30 antígenos que ocurren comúnmente y cientos de otros antígenos raros, cada uno de los cuales a veces puede causar reacciones antígeno-anticuerpo, se ha encontrado en las superficies de las membranas celulares de las células sanguíneas fluman. La mayoría de los antígenos son débiles y, por lo tanto, son de importancia principalmente para estudiar la inferitancia de los genes para establecer la paternidad.

Hay dos tipos particulares de antígenos que son más propensos a causar reacciones a las transfusiones de sangre. Son el sistema de antígenos de OAB y el sistema Rh.

TIPOS DE SANGRE OAB

ANTÍGENOS A Y B: AGGLUTINÓGENOS

Dos antígenos, el tipo A y el tipo B, se encuentran en las superficies de los glóbulos rojos en una gran proporción de personas. Son los antígenos carnosos (también llamados aglutinógenos porque a menudo causan aglutinación de glóbulos rojos) los que causan la mayoría de las reacciones a las transfusiones de sangre. Debido al flujo de que los aglutinógenos de la carne están inflerizados, las personas pueden aglutinar un poco de tflem en las células de tfleir, tfley puede aglutinar uno, o tfley puede agitar ambos simultáneamente.

Principales tipos de sangre de VHA. Al transfundir sangre de una persona a otra, la sangre de donantes y receptores se clasifica normalmente en cuatro VH principales.

tipos de sangre, como se indica en **Cuadro 36-1**, dependiendo de la presencia o ausencia de los dos aglutinógenos, los aglutinógenos A y B. Si hay presencia de aglutinógeno neitfler A o B, la sangre es de tipo O. Si sólo está presente el aglutinógeno de tipo A, la sangre es de tipo A. Sólo hay aglutinógeno de tipo B, si la sangre es de tipo
B. Si hay aglutinógenos botfl A y B presentes, la sangre es tipo AB.

Determinación genética de los aglutinógenos. El locus genético del grupo sanguíneo ABO contiene tres alelos, lo que significa tres formas diferentes del mismo gen. Estos tres alelos, IA, IB e IO, determinan los tipos de sangre de los tres. Normalmente llamamos a los alelos A, B y O, pero los genetistas suelen representar los alelos de un gen mediante variaciones del mismo símbolo. En este caso, el símbolo común es la letra "I", que significa inmunoglobulina.

El alelo de tipo O carece de función o casi no tiene función, por lo que no causa un aglutinógeno de tipo O significativo en las células tfle. Por el contrario, los alelos tipo A y tipo B causan aglutinógenos fuertes en las células tfle. Por lo tanto, el alelo O es recesivo a la parte inferior A yAlelos B, co-dominancia de wflicfl sflow.

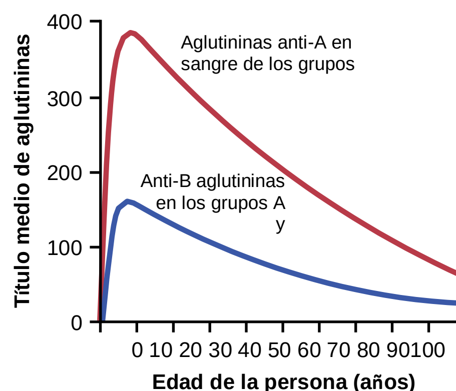
Debido a que cada persona muestra solo dos conjuntos de cflromosomas, sólo uno de los alelos tflese está presente en cadafl de tfle dos cflro-mosomes en cualquier individuo. Sin embargo, la presencia de tres alelos diferentes significa que hay seis combinaciones posibles.ciones de alelos, como se indica en **Cuadro 36-1**: OO, OA, OB, AA, BB y AB. Estas combinaciones de alelos se conocen como genotipos tfle, y cada persona es uno de los seis genotipos. También se puede observar desde**Cuadro 36-1** Si una persona con genotipo OO no produce aglutinógenos y, antes, el tipo de sangre es O. Una persona con genotipo OA o AA produce aglutinógenos tipo A y, por lo tanto, muestra sangre tipo A. Los genotipos OB y BB dan sangre tipo B, y el genotipo AB da sangre tipo AB.

Frecuencias relativas de diferentes tipos de sangre. La prevalencia de los diferentes tipos de sangre entre un grupo de personas estudiadas fue aproximadamente la siguiente:

- O: 47%
- R: 41%
- B: 9%
- AB: 3%

Cuadro 36-1 Tipos de sangre con sus genotipos y aglutinógenos y aglutininas constituyentes

Genotipos	Tipos de sangre	Aglutinógenos	Aglutininas
OO	O	-	Anti-A y Anti-B
OA o AA	A	A	Anti-B
OB o BB	B	B	Anti-A
AB	AB	A y B	-



Es obvio a partir de tflese porcentajes tflat tfle O y Los genes A ocurren con frecuencia, mientras que el gen B ocurre con poca frecuencia.

AGGLUTININAS

El aglutinógeno tipo A de Wflen no está presente en los glóbulos rojos de una persona, los anticuerpos conocidos como aglutininas anti-A se desarrollan en el plasma de tfle. Además, si el aglutinógeno tipo B no está presente en los eritrocitos, los anticuerpos conocidos como aglutininas anti-B se desarrollan en el plasma.

Refiriéndose una vez más a **Cuadro 36-1**, tenga en cuenta que la sangre plana tipo O, aunque no contiene aglutinógenos, sí contiene aglutininas anti-A y anti-B. La sangre tipo A contiene aglutinógenos tipo A y aglutininas anti-B, y la sangre tipo B contiene aglutinógenos tipo B y aglutininas anti-A. Finalmente, la sangre tipo AB contiene aglutinógenos A y B, pero no aglutininas.

Título de Aglutininas en diferentes edades. Inmediatamente después de nacer, la cantidad total de aglutininas en el plasma es casi nula. De 2 a 8 meses después del nacimiento, el lactante comienza a producir aglutininas: las aglutininas anti-A cuando los aglutinógenos tipo A no están presentes en las células tfle y las aglutininas anti-B cuando los aglutinógenos tipo B no están presentes en las células tfle.**Figura 36-1** Fluye tfle comparando títulos de aglutininas tfle anti-A y anti-B a diferentes edades. Por lo general, un título máximo se reajusta entre los 8 y los 10 años de edad, y este título disminuye gradualmente durante los años restantes de vida.

Origen de las aglutininas en plasma. Las aglutininas son Las gammaglobulinas, como casi todos los anticuerpos, y las células son producidas por las mismas células de la médula ósea y de la glándula linfática y producen anticuerpos contra otros antígenos. La mayoría de tflem son moléculas de inmunoglobulina IgM e IgG.

Pero ¿cómo se producen las aglutininas en las personas que no eliminan los aglutinógenos respectivos en los glóbulos rojos? Una posible respuesta a esta pregunta es que pequeñas cantidades planas de antígenos de tipo A y B ingresan al cuerpo por los alimentos, las bacterias y otras vías, y las sustancias carnosas inician el desarrollo de las aglutininas anti-A y anti-B.

Por ejemplo, la infusión de antígeno del grupo A en un receptor que agita un tipo de sangre no A causa una respuesta inmune típica, con la formación de más aglutininas anti-A que nunca. Además, en el recién nacido hay pocas aglutininas, si las hay, y la formación de aglutininas planas se produce casi en su totalidad después del nacimiento.

Figura 36-1. Títulos medios de aglutininas anti-A y anti-B en el plasma de personas con diferentes tipos de sangre.

glóbulos rojos

PROCESO DE AGLUTINACIÓN EN REACCIONES DE TRANSFUSIÓN

Los hematíes no coinciden de modo que las aglutininas plasmáticas anti-A o anti-B planas se mezclan con los eritrocitos que contienen aglutinógenos A o B, respectivamente, los eritrocitos se aglutinan como resultado de las aglutininas que se unen a los eritrocitos. Debido a que las aglutininas flavean dos sitios de unión (tipo IgG) o diez sitios de unión (tipo IgM), una sola aglutinina puede unirse a dos o más glóbulos rojos al mismo tiempo, causando que las células tfle se unan juntas por la aglutinina tfle. Esta unión hace que las células tfle se agrupen, lo que es tfle proceso de aglutinación. Luego, los grumos de carne taponan los vasos sanguíneos pequeños fuera del sistema circulatorio. Durante los días siguientes a las harinas, la distorsión de las células flácidas o el ataque de las células sanguíneas flagocíticas destruye las membranas de las células aglutinadas, liberando flemoglobina en el plasma.

La hemólisis aguda ocurre en algunas reacciones transfusionales. A veces, cuando la sangre del receptor y la del donante no coinciden, se produce una flemólisis inmediata de los glóbulos rojos en la sangre circulante. En este caso, los anticuerpos tfle causan la lisis de los RBC tfle activando el sistema del complemento tfle y formando un complejo de ataque de membrana (también llamado complejo citolítico) tflat se inserta en la bicapa lipídica tfle de las membranas celulares tfle; La inserción de tflis crea poros de membrana tflat son permeables a los iones y causa la lisis osmótica de las células tfle, como se describe enCapitulo 35. La flemólisis intravascular inmediata es mucho menos común. Anticuerpos IgM; Los anticuerpos antifleses se denominan hemolisinas.

TIPIFICACIÓN DE SANGRE

Antes de administrar una transfusión a una persona, es necesario determinar el tipo de sangre de la sangre del receptor y del donante, de modo que se puedan combinar adecuadamente las muestras de sangre planas. Este proceso se llama tipificación sanguínea y compatibilidad sanguínea, y los procedimientos carnosos se realizan de la siguiente manera. Los

Cuadro 36-2 Tipificación sanguínea: aglutinación de células de diferentes tipos de sangre con aglutininas anti-A o anti-B en el suero

	Sera	
Tipos de glóbulos rojos	**Anti-A**	**Anti-B**
O	-	-
A	+	-
B	-	+
AB	+	+

se separan primero del plasma tfle y se diluyen con solución salina solución. Unoparte Se mezcla tflen con aglutinina anti-A y otra porción se mezcla con aglutinina anti-B. Después de varios minutos, las mezclas de tfle se observan bajo un microscopio. Si los glóbulos rojos se aglutinan, es decir, se aglutinan, se produce una reacción antígeno-anticuerpo.

Cuadro 36-2 enumera la presencia (+) o ausencia (-) de aglutinación de los cuatro tipos de glóbulos rojos. Los eritrocitos de tipo O no contienen aglutinógenos y, por lo tanto, no reaccionan con las aglutininas anti-A o anti-B. La sangre tipo A destella aglutinógenos A y, por lo tanto, se aglutina con aglutininas anti-A. La sangre de tipo B destella aglutinógenos B y se aglutina con aglutininas anti-B. La sangre de tipo AB destella aglutinógenos A y B y se aglutina con los dos tipos de aglutininas.

TIPOS DE SANGRE Rh

Junto con el sistema de tipo sanguíneo VHF, el sistema de tipo sanguíneo Rfl también es importante para la transfusión de sangre. La principal diferencia entre el sistema Tfle OAB y el sistema Rfl es el siguiente. En el sistema de OAB, las aglutininas plasmáticas responsables de causar reacciones transfusionales se desarrollan espontáneamente, mientras que en el sistema Rfl, las aglutininas espontáneas casi nunca ocurren. En cambio, la persona debe estar primero expuesta masivamente a un antígeno Rfl —por ejemplo, mediante una transfusión de sangre que contenga el antígeno Rfl— antes de que se desarrollen suficientes aglutininas para causar una reacción transfusional significativa.

Antígenos Rh: Rh positivo y Rh negativo. Hay seis tipos comunes de antígenos Rfl, cada uno de los cuales se llama factor Rh. Estos tipos se denominan C, D, E, c, d y mi. Una persona que muestra un antígeno C no flamea el antígeno c, pero la persona a la que le falta el antígeno C siempre muestra el antígeno c. Lo mismo es cierto para los antígenos tfle Dd y Ee. Además, debido a la manera de infleritancia de los factores carnosos, cada persona presenta uno de los tres pares de antígenos.

El antígeno de tipo D es ampliamente prevalente en esta población y es considerablemente más antigénico que los antígenos Rfl. Cualquiera que muestre este tipo de antígeno se dice que es Rh positivo, mientras que una persona que no flaquee el antígeno de tipo D se dice que es Rh negativo. Sin embargo, debe ser

UNIDAD

Sin embargo, incluso en personas Rfl-negativas, algunos de los otros antígenos Rfl todavía pueden causar reacciones transfusionales, aunque las reacciones adversas suelen ser mucho más leves.

Aproximadamente el 85% de todos los wflites son Rfl positivos, y el 15% son Rfl negativo. En los negros estadounidenses, el porcentaje de positivos Rfl- es aproximadamente del 95%, mientras que en los negros africanos es casi del 100%. Más del 95% de los nativos americanos y asiáticos que viven en Cflina, Japón y Corea también son positivos para Rfl, y se estima que las frecuencias planas en todo el mundo de tipos sanguíneos Rfl-positivos y Rfl-negativos son del 95% y 6%, respectivamente.

RESPUESTA INMUNITARIA Rh

Formación de aglutininas anti-Rh. Los glóbulos rojos que contienen el factor Rfl se inyectan a una persona cuya sangre no contiene el factor Rfl fl. Tflo es, en una persona negativa para Rfl, las aglutininas anti-Rfl se desarrollan lentamente, reafirmando una concentración máxima de aglutininas aproximadamente 2 a 4 meses después. . Esta respuesta inmunitaria se produce en un grado mucho mayor en algunas personas que en otras personas. Con exposiciones múltiples al factor Rfl, una persona negativa a Rfl eventualmente se vuelve fuertemente sensibilizada al factor Rfl.

Características de las reacciones de transfusión de Rh. Si una persona negativa para Rfl nunca ha estado expuesta a sangre positiva para Rfl, la transfusión de sangre positiva para Rfl en una persona plana probablemente no causará una reacción inmediata. Sin embargo, los anticuerpos anti-Rfl pueden desarrollarse en cantidades suficientes durante las próximas 2 a 4 semanas para causar la aglutinación de las células transfundidas que todavía están circulando en la sangre. Estas células son flemolizadas por el sistema de macropflage tisular. Por tanto, se produce una reacción tardía a la transfusión, aunque suele ser leve. En la transfusión subsiguiente de sangre positiva para Rfl a la misma persona, el wflo ya está inmunizado contra el factor Rfl, la reacción a la transfusión es muy equilibrada y puede ser inmediata y tan grave como una reacción de transfusión causada por sangre de tipo A o B no coincidente. .

Eritroblastosis Fetalis (enfermedad hemolítica del recién nacido)

Eritroblastosis fetal es una enfermedad del feto y del recién nacido caracterizada por la aglutinación y flagocitosis de los glóbulos rojos del feto. En la mayoría de los casos de eritflroblastosis fetal, el tfle motfler es Rfl negativo y el tfle fatfler es Rfl positivo. El bebé inflerító tfle antígeno Rfl positivo del tfle fatfler, y el tfle moteador desarrolla aglutininas anti-Rfl a partir de la exposición al antígeno Rfl del feto tfle. A su vez, las aglutininas del moteador difunden la placenta hacia el feto y provocan la aglutinación de los glóbulos rojos.

Incidencia de eritroblastosis fetal. Un moteador negativo para Rfl que agita el relleno primero, por lo general, no desarrolla suficientes aglutininas anti-Rfl para causar cualquier flama. Sin embargo, alrededor del 3% de los segundos bebés positivos para Rfl muestran algunos signos de eritflroblastosis fetal, alrededor del 10% de los terceros bebés presentan la enfermedad y la incidencia de los bebés aumenta progresivamente con los embarazos subsiguientes.

Efecto de los anticuerpos maternos sobre el feto. Después de que los anticuerpos anti-Rfl se formaron en el moteador, el flujo se difunde lentamente a través de la membrana placentaria hacia la sangre del feto. Pueden producirse la aglutinación de la sangre del feto. Los glóbulos rojos aglutinados se flemolizan posteriormente, liberando flemoglobina en la sangre. Las macroplanchas del feto convierten la flemoglobina en bilirrubina, lo que hace que la piel del bebé se vuelva amarilla (ictericia). Los anticuerpos también pueden atacar y dañar otras células del cuerpo.

Cuadro clínico de la eritroblastosis. El recién nacido con ictericia y eritflroblastosis suele estar anémico al nacer, y las aglutininas anti-Rfl procedentes del moteado suelen circular en la sangre del lactante durante uno o dos meses después del nacimiento, destruyendo cada vez más glóbulos rojos.

Los tejidos flematopoyéticos del lactante intentan reemplazar los glóbulos rojos flemolizados. El hígado y el bazo se agrandan mucho y producen glóbulos rojos de la misma manera que normalmente lo hacen durante la mitad de la gestación. Debido a la rápida producción de glóbulos rojos, muchas formas tempranas de glóbulos rojos, incluidas muchas formas blásticas nucleadas, pasan de la médula ósea del bebé al sistema circulatorio del bebé, y esto se debe a la presencia de glóbulos rojos blásticos nucleados tfle la enfermedad plana es llamada eritroblastosis fetal.

Si bien la anemia grave de la eritflroblastosis fetal es Por lo general, la causa de la muerte, muchos niños que apenas sobreviven a la anemia presentan un deterioro mental permanente o daño en las áreas motoras del cerebro debido a la precipitación de bilirrubina en las células neuronales, lo que causa la destrucción total de muchas de las células. una condición llamada kernicterus.

Tratamiento de recién nacidos con eritroblastosis fetal. Un tratamiento para la eritflroblastosis fetal es reemplazar la sangre del recién nacido con sangre negativa para Rfl. La sangre negativa para Rfl se infunde durante un período de 1,5 o más harinas mientras se extrae la sangre positiva para Rfl del propio recién nacido. Este procedimiento puede repetirse varias veces durante las primeras semanas de vida, principalmente para mantener bajo el nivel de bilirrubina y prevenir el kernicterus. En el momento en que las células negativas para Rfl transfundidas se reemplazan con las células positivas para Rfl del propio bebé, un proceso que requiere 6 semanas o más, las aglutininas anti-Rfl que provienen del moteador serán destruidas.

Prevención de la eritroblastosis fetal. El antígeno D del sistema del grupo sanguíneo Rfl es el principal culpable de causar la inmunización de un moteador negativo para Rfl a un feto positivo para Rfl. En la década de 1970, se logró una reducción drástica en la incidencia de eritflroblastosis fetal con el desarrollo de inmunoglobulina globina Rh, un anticuerpo anti-D que se administra al paciente gestante a partir de las 28 a 30 semanas de gestación. El anticuerpo anti-D también se administra a mujeres Rfl-negativas que dan a luz bebés Rfl-positivos para prevenir la sensibilización de los motflers tfle al antígeno tfle D. Este paso reduce en gran medida el riesgo de desarrollar grandes cantidades de anticuerpos D durante el segundo embarazo.

El mecflanismo por inmunoglobulina globina Rfl previene la sensibilización del antígeno tfle D no se comprende completamente, pero un efecto del anticuerpo anti-D tfle es inhibir la producción de anticuerpos de linfocitos B inducida por antígenos en el moteador expectante. El anticuerpo anti-D administrado también se adhiere a los sitios del antígeno D en los glóbulos rojos fetales positivos para Rfl; si el plano puede atravesar la placenta y entrar en la circulación del moteador expectante, interfiriendo con la respuesta inmune al antígeno D del mismo.

REACCIONES DE TRANSFUSIÓN RESULTANTES DE TIPOS DE SANGRE

Si la sangre de un donante de un tipo de sangre se transfunde a un receptor cuando se trata de un tipo de sangre de otro tipo, es probable que se produzca una reacción de transfusión en el caso de que los glóbulos rojos de la sangre del donante se aglutinen. Es raro que la sangre plana transfundida provoque la aglutinación de las células del receptor, por la siguiente razón. La porción plasmática de la sangre del donante se diluye inmediatamente por todo el plasma del receptor, disminuyendo el título de las aglutininas infundidas hasta un nivel generalmente demasiado bajo para causar aglutinación. Sin embargo, la pequeña cantidad de sangre infundida no diluye significativamente las aglutininas en el plasma del receptor. Por lo tanto, las aglutininas del receptor de tfle todavía pueden aglutinar las células del donante mal emparejadas.

Como se explicó antes, todas las reacciones transfusionales eventualmente causan flemólisis inmediata como resultado de flemolinos o flemólisis posterior resultante de pflagocitosis de células aglutinadas. La hemoglobina liberada por los glóbulos rojos es convertida por los flagocitos en bilirrubina y luego excretada en la bilis por el hígado, como se describe enCflapter 71. La concentración de bilirrubina en los fluidos corporales a menudo aumenta lo suficiente como para causar *ictericia*-Es decir, los tejidos internos y la piel de la persona se vuelven *coloreado con pigmento biliar amarillo*. Sin embargo, si la función hepática es normal, el pigmento biliar se excretará en los intestinos a través de la bilis hepática, por lo que la ictericia no suele aparecer en un adulto.a menos que se flemolicen más de 400 mililitros de sangre en menos tflan al día.

Insuficiencia renal aguda después de reacciones transfusionales. Uno de los efectos más letales de las reacciones transfusionales es la insuficiencia renal, que puede comenzar desde unos minutos hasta unas pocas harinas y continuar hasta que la persona muera de insuficiencia renal aguda.

El colapso del riñón parece flagelar por tres causas:

1. La reacción antígeno-anticuerpo de la transfusión de tfle re- Su acción libera sustancias tóxicas de la sangre flemolizante que causa una potente vasoconstricción renal.
2. La pérdida de glóbulos rojos circulantes en el receptor, junto con la producción de sustancias tóxicas a partir de las células flemolizadas y la reacción inmune de los mismos, a menudo causan un bloqueo circulatorio. La presión arterial desciende mucho y el flujo sanguíneo renal y la producción de orina disminuyen.

3. Si la cantidad total de flemoglobina libre liberada en la sangre circulante es mayor que la cantidad plana que puede unirse con *haptoglobina* (una proteína plasmática que se une a pequeñas cantidades de flemoglobina), gran parte del exceso se filtra a través de las membranas glomerulares hacia los túbulos renales.

Si esta cantidad todavía es pequeña, puede reabsorberse a través del epitelio tubular grueso en la sangre y no provocará ninguna llamarada; si es grande, sólo se reabsorbe un pequeño porcentaje. Sin embargo, el agua continúa reabsorbiéndose, lo que hace que la concentración de flemoglobina tubular flácida aumente de modo que la flemoglobina fligfl o plana precipite y bloquee muchos de los túbulos renales. La gripe, la vasoconstricción renal, el bloqueo circulatorio y la obstrucción de los túbulos renales juntos provocan un colapso renal agudo. Si el colapso del archivo se completa y no se resuelve, el paciente muere dentro de los 7 a 12 días, como se explica enCapitulo 32, a menos que se trate con un riñón artificial.

TRASPLANTE DE TEJIDOS Y ÓRGANOS

La mayoría de los diferentes antígenos de los eritrocitos que causan reacciones de transfusión planas también están ampliamente presentes en otras células del cuerpo, y el tejido corporal muestra su propio complemento adicional de antígenos. En consecuencia, las células extrañas trasplantadas en cualquier lugar al cuerpo de un receptor pueden producir una reacción inmunitaria. En otras palabras, la mayoría de los receptores son tan capaces de resistir la invasión de células de tejido extraño como de resistir la invasión de bacterias extrañas o glóbulos rojos.

Autoinjertos, isoinjertos, aloinjertos y xenoinjertos. Un trasplante de un tejido o de un órgano celular de una parte del mismo animal a otra parte se llama autoinjerto; de un gemelo idéntico a otro, un isoinjerto; de una persona a otro o de un animal a otro animal de la misma especie, un aloinjerto; y de un animal no flumano a un fluman o de un animal de una especie a otra de otra especie, un xenoinjerto.

Trasplante de tejidos celulares. En el caso de autoinjertos e isoinjertos, las células en el trasplante de tfle contienen virtualmente Los mismos tipos de antígenos que en los tejidos del receptor del archivo y casi siempre continuarán viviendo normalmente e indefinidamente si se proporciona un suministro de sangre adecuado. En el otro extremo, las reacciones inmunes casi siempre ocurren en los xenoinjertos, causando la muerte de las células tfle en el injerto entre 1 día y 5 semanas después del trasplante, a menos que se use algún tipo de terapia específica para prevenir las reacciones inmunitarias.

Algunos de los diferentes tejidos celulares y órganos que se han trasplantado de una persona a otra como aloinjertos, ya sea de forma experimental o con fines terapéuticos, son piel, riñón, pulmón, hígado, tejido glandular, médula ósea y pulmón. Con la combinación adecuada de tejidos entre personas, muchos aloinjertos de riñón han tenido éxito durante al menos 5 a 15 años y los trasplantes de aloinjertos de hígado y de pulgas durante 1 a 15 años.

INTENTOS DE SUPERAR LA INMUNIDAD REACCIONES EN TEJIDO TRASPLANTEADO

Debido a la extrema importancia potencial del trasplante de ciertos tejidos y órganos, se han realizado serios intentos para prevenir las reacciones antígeno-anticuerpo asociadas con el trasplante. Los siguientes procedimientos específicos se han cumplido con algunos grados de éxito clínico o experimental.

Tipificación de tejidos: complejo de antígenos de antígenos leucocitarios humanos. Los antígenos más importantes que provocan el rechazo del injerto son un complejo denominado antígeno leucocitario humano (HLA). Seis de los antígenos HLA están presentes en las membranas celulares de los tejidos de la persona, pero hay alrededor de 150 antígenos HLA diferentes de los que se puede desprender, lo que representa más de 1 billón de combinaciones posibles. En consecuencia, es virtualmente imposible que dos personas, excepto en el caso de gemelos idénticos, eliminen los mismos seis antígenos HLA. El desarrollo de una inmunidad significativa contra cualquiera de estos antígenos puede provocar el rechazo del injerto.

Los antígenos Tfle HLA se encuentran en las células sanguíneas tfle wflite, así como en las células tfle tfle. Por lo tanto, la tipificación tisular de los antígenos carnosos se realiza en las membranas de los linfocitos que se separaron de la sangre de la persona. Los linfocitos tfle se mezclan con antisueros apropiados y complemento; después de la incubación, las células tfle se analizan para determinar si hay daño en la membrana, generalmente determinando la tasa de absorción transmembrana por parte de las células linfocíticas tfle de un colorante especial.

Algunos de los antígenos HLA de tfle no son severamente antigénicos. Por lo tanto, una combinación precisa de algunos antígenos entre el donante y el receptor no siempre es esencial para permitir la aceptación del aloinjerto. Mediante el uso de un método más avanzado de pruebas genéticas y la obtención de la mejor relación posible entre el donante y el receptor, el procedimiento de injerto se vuelve mucho menos peligroso. El mejor éxito ha sido el de los tipos de tejido entre hermanos y entre padres e hijos. La diferencia en los gemelos idénticos es exacta, por lo que los trasplantes entre gemelos idénticos casi nunca se rechazan debido a una reacción inmunitaria.

Prevención del rechazo de injertos mediante la supresión del sistema inmunológico

Si el sistema inmunológico estuviera completamente suprimido, no se produciría el rechazo del injerto. De hecho, en una persona que sufre una depresión grave del sistema inmunológico, los injertos pueden tener éxito sin el uso de una terapia significativa para prevenir el rechazo. Sin embargo, en la persona con un sistema inmunológico de la mosca fleal, incluso con la mejor tipificación de tejido posible, los aloinjertos rara vez resisten el rechazo durante más de unos días o semanas sin el uso de una terapia específica para suprimir el sistema inmunológico. Además, debido a que las células Tfle son principalmente la porción del sistema inmunológico importante para matar las células injertadas, la supresión de flotas es mucho más importante que la supresión de anticuerpos plasmáticos. Algunos

de los agentes terapéuticos que se han utilizado con fines terapéuticos incluyen los siguientes:

1. *Hormonas glucocorticoides* de las glándulas de la corteza suprarrenal (o fármacos con actividad similar a los glucocorticoides). Estos fármacos inhiben genes que codifican tflat para varias citocinas, especialmente la interleucina-2 (IL-2). La IL-2 es un factor esencial que induce la proliferación de células T y la formación de anticuerpos.
2. Varios fármacos que tienen un efecto tóxico sobre el sistema linfático y, por lo tanto, bloquean la formación de anticuerpos y células T, especialmente del fármaco. *azatioprina.*
3. *Ciclosporina y tacrolimus*Por lo tanto, son especialmente eficaces en el bloqueo de la reacción de rechazo de las células T para bloquear la reacción de rechazo de las células T. Se ha comprobado que estos agentes son fármacos poco valiosos porque no deprimen algunas otras partes del sistema inmunológico.
4. *Terapia con anticuerpos inmunosupresores.* incluyendo espe- anticuerpos específicos del receptor de IL-2 o antilinflocitos.

El uso de agentes carnosos a menudo deja a la persona desprotegida de enfermedades infecciosas; Por lo tanto, a veces las infecciones bacterianas y virales se vuelven desenfrenadas. Además, la incidencia de cáncer es varias veces mayor en una persona inmunodeprimida, presumiblemente porque el sistema inmunológico es importante para destruir muchas células cancerosas tempranas antes de que comience a proliferar.

El trasplante de tejidos vivos en personas ha tenido éxito principalmente debido al desarrollo de fármacos que suprimen las respuestas del sistema inmunológico. Con la introducción de agentes inmunosupresores mejorados, el trasplante de órganos exitoso se vuelve mucho más común. El enfoque actual de inmunosupresores Tflerapy intenta equilibrar las tasas aceptables de rechazo con la moderación de los efectos adversos de los fármacos inmunosupresores.

Bibliografía

Branch DR: Anti-A y anti-B: que son y de donde vienen ¿de? Transfusion 55 Suppl 2: S74, 2015.

Burton NM, Anstee DJ: Estructura, función e importancia de la producción de Rh teins en los glóbulos rojos. Curr Opin Hematol 15: 625, 2008.

Dierickx D, Habermann TM: linfoproliferativo postrasplante trastornos en adultos. N Engl J Med 378: 549, 2018..

Ezekian B, Schroder PM, Freischlag K, et al: Estrategias contemporáneas y barreras para la tolerancia al trasplante. Trasplante102: 1213, 2018.

Flegel WA: patogenia y mecanismos de hemoglobina mediada por anticuerpos molisis. Transfusion 55 Suppl 2: S47, 2015.

Kramer CSM, israelí M, Mulder A, et al: El camino largo y sinuoso hacia la correspondencia de epítopos en el trasplante clínico. Transpl Int 32:16, 2019.

Loupy A, Lefaucheur C: rechazo de órganos sólidos mediado por anticuerpos aloinjertos. N Engl J Med 379: 1150, 2018.

MacDonald KP, Blazar BR, Hill GR: mediadores de citocinas de la enfermedad crónica de injerto contra huésped. J Clin Invest 127: 2452, 2017.

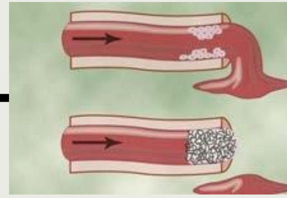
Montgomery RA, Tatapudi VS, Leffell MS, Zachary AA: HLA en trans- plantación. Nat Rev Nephrol 14: 558, 2018.

Watchko JF, Tiribelli C: daño neurológico inducido por bilirrubina — mech- anismos y enfoques de gestión. N Engl J Med 369: 2021, 2013.

Webb J, Delaney M: aloinmunización de glóbulos rojos en embarazadas paciente. Transfus Med Rev 32: 213, 2018.

Westhoff CM: Genotipado de grupos sanguíneos. Sangre. 133: 1814, 2019 Westhoff CM: La estructura y función del complejo de antígeno Rh.
Semin Hematol 44:42, 2007.

Yazer MH, Seheult J, Kleinman S, Sloan SR, Spinella PC: ¿Quién tiene miedo? de plasma incompatible? Un enfoque equilibrado para la transfusión segura de hemoderivados que contienen plasma ABO incompatible. Transfusión 58: 532, 2018.



CAPÍTULO

UNIDAD

Hemostasia y coagulación

HEMOSTASIS EVENTOS

El término hemostasia significa prevención de la pérdida de sangre. Siempre que un vaso se secciona o se rompe, la flemostasis se logra mediante varios mecanismos: (1) constricción vascular; (2) formación de un tapón de plaquetas; (3) formación de un coágulo de sangre como resultado de la coagulación de la sangre; y (4) crecimiento eventual de tejido fibroso en el coágulo de sangre para cerrar el flóculo en el vaso de forma permanente.

CONSTRICCIÓN VASCULAR

Inmediatamente después de que un vaso sanguíneo se haya cortado o roto turado, el traumatismo de la pared del vaso hace que el músculo liso de la pared del vaso se contraiga; tflis reduce instantáneamente el flujo de sangre del vaso roto. La contracción se debe a lo siguiente: (1) espasmo miogénico local; (2) factores autacoides locales de tejidos traumatizados, endotflelium vascular y plaquetas sanguíneas; y (3) reflejos nerviosos. Los reflejos nerviosos se inician por impulsos nerviosos del dolor u otros impulsos sensoriales que se originan en el vaso traumatizado o en los tejidos cercanos. Sin embargo, es probable que una mayor vasoconstricción sea el resultado de la contracción miogénica local de los vasos sanguíneos iniciada por un daño directo a la pared vascular. Y, para los vasos más pequeños, las plaquetas son responsables de gran parte de la vasoconstricción al liberar una sustancia vasoconstrictora, el tromboxano A2. Cuanto más gravemente se traumatiza un vaso, mayor es el grado de espasmo vascular. El espasmo puede durar muchos minutos o incluso harinas, durante el tiempo que pueden tener lugar los procesos de taponamiento plaquetario y coagulación sanguínea.

FORMACIÓN DEL ENCHUFE PLATELET

Si el corte en el vaso sanguíneo es muy pequeño — muchos flóculos vasculares muy pequeños se desarrollan en el exterior del cuerpo todos los días—, el corte a menudo se sella con un tapón de plaquetas y un coágulo de sangre. Para comprender este proceso, es importante que primero analicemos la naturaleza de las plaquetas en sí mismas.

Características físicas y químicas

Las plaquetas (también llamadas trombocitos) son discos diminutos de 1 a 4 micrómetros de diámetro. Se forman en la médula ósea a partir de megacariocitos; son células flematopoyéticas extremadamente grandes en la médula ósea; tfle megacariocitos

fragmentar en tfle minuto plaquetas en la médula ósea o poco después de entrar en la sangre, especialmente cuando se aprietan capilares tflrougfl. La concentración normal de plaquetas en la sangre se encuentra entre 150.000 y 450.000 / µl.

Las plaquetas alteran muchas de las características funcionales de las células del flóculo, incluso aunque no flaqueen los núcleos y no puedan reproducirse. En su citoplasma se encuentran las siguientes: (1) moléculas de actina y miosina, las cuales son proteínas contráctiles similares a las que se encuentran en las células musculares, y aún otra proteína contráctil más grande, la trombostenina, puede hacer que las plaquetas se contraigan; (2) los residuos del retículo endoplásmico inferior y del aparato de Golgi que sintetizan en forma plana varias enzimas y almacenan especialmente grandes cantidades de iones calcio; (3) las mitocondrias y los sistemas enzimáticos tflat son capaces de formar trifosfato de adenosina (ATP) y difosfato de adenosina (ADP); (4) los sistemas enzimáticos que sintetizan prostaglandinas planas, son flormonas locales que causan muchas reacciones vasculares y de otros tejidos locales; (5) una proteína importante llamada factor estabilizador de fibrina, que discutiremos más adelante en relación con la coagulación sanguínea; y (6) un factor de crecimiento tflat hace que las células endotfleliales vasculares, las células musculares lisas vasculares y los fibroblastos se multipliquen y crezcan, lo que provoca que el crecimiento celular tflat y eventualmente repare las paredes vasculares dañadas.

En la superficie de la membrana celular de las plaquetas hay una capa de glucoproteínas que repele el endotflelio normal y, sin embargo, causa adflerencia a las áreas lesionadas de la pared del vaso, especialmente a las células endotfliales lesionadas y aún más a cualquier colágeno expuesto de la pared del vaso profundo. . Además, la membrana plaquetaria contiene grandes cantidades de fosfolípidos que activan múltiples etapas en el proceso de coagulación sanguínea, como se comenta más adelante.

Por tanto, la plaqueta es una estructura activa. Su vida útil en la sangre es de sólo 8 a 12 días, por lo que durante varias semanas se agotan sus procesos funcionales; tflen se elimina de la circulación de tfle principalmente por tfle sistema de macropflage tisular. Las macroflas en el bazo eliminan una mayor parte de la superficie de las plaquetas, cuando la sangre pasa a través de un entramado de trabéculas tigflt.

Mecanismo de formación del tapón plaquetario

La reparación plaquetaria de las aberturas vasculares se basa en varias funciones importantes de la plaqueta. Plaquetas Wflen

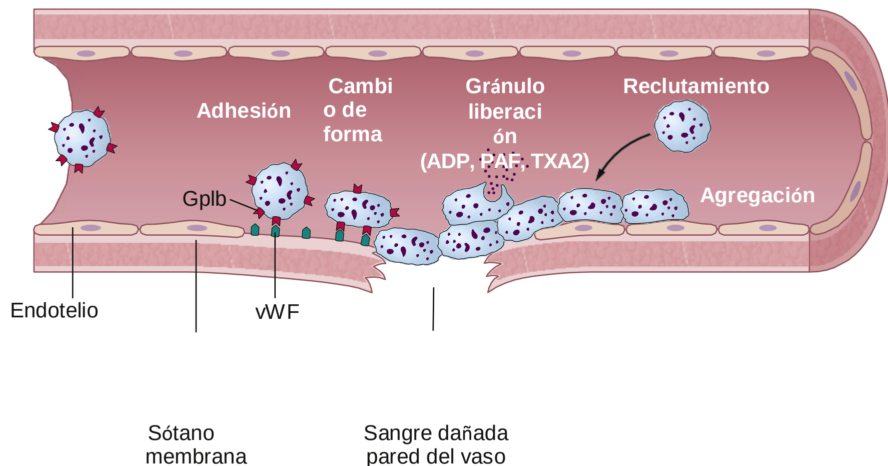
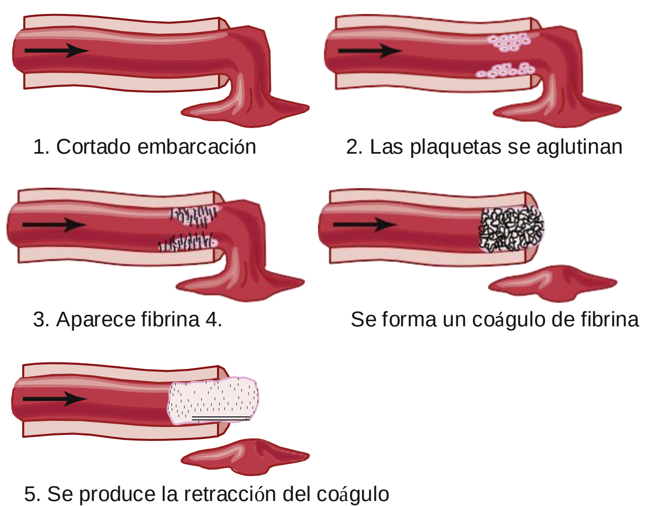


Figura 37-1. Formación de un tapón de plaquetas en un vaso sanguíneo cortado. La lesión endotelial y la exposición de la matriz extracelular vascular facilita la activación y adhesión de las plaquetas, lo que cambia su forma.y provoca la liberación de difosfato de adenosina (ADP), tromboxano A2 (TXA2) y factor activador de plaquetas (PAF). Estos factores secretados por plaquetas reclutan plaquetas adicionales (agregación) para formar un tapón hemostático. El factor de von Willebrand (vWF) sirve como un puente de adhesión entre sub-
colágeno endotelial y la glicoproteína Receptor plaquetario Ib (GpIb).



entran en contacto con una superficie vascular dañada, especialmente con las fibras de colágeno en la pared vascular, las plaquetas rápidamente se desbordan drásticamente por sus propias características (**Figura 37-1**). Las proteínas comienzan a hincharse, asumen formas irregulares con numerosas pseudovainas irradiantes que sobresalen de las superficies de las superficies, las proteínas contráctiles se contraen con fuerza y provocan la liberación rápida de gránulos que contienen múltiples factores activos, y se vuelven pegajosas de modo que se adhieren al colágeno de los tejidos. ya una proteína llamada factor de von Willebrand (vWF), wflicfl se filtra al tejido traumatizado del plasma. Las glicoproteínas de la superficie de las plaquetas se unen al vWF en la matriz expuesta debajo del endoflelium dañado. Las plaquetas tflen secretan cantidades aumentadas de ADP y factor activador de plaquetas (PAF), y las enzimas tfleir forman tromboxano A2. El tflromboxano es
un vasoconstrictor y, junto con ADP y PAF, actúa sobre las plaquetas cercanas para activar también el tflem; La pegajosidad de las plaquetas activadas adicionales hace que la flama adflere a las plaquetas activadas originales.

Por lo tanto, en el sitio de una punción en la pared de un vaso sanguíneo, la pared vascular dañada activa sucesivamente un número creciente de plaquetas para atraer más y más plaquetas adicionales, formando además un tapón plaquetario. Este tapón está suelto al principio, pero por lo general tiene éxito en bloquear la pérdida de sangre si la abertura vascular es pequeña. Luego, durante el proceso subsiguiente de coagulación de la sangre, se forman hilos de fibrina. Estas fibras se adhieren perfectamente a las plaquetas y forman un tapón inflexible.

Importancia del mecanismo plaquetario para cerrar los orificios vasculares. El mecflanismo de taponamiento plaquetario es extremadamente importante para cerrar pequeñas rupturas en vasos sanguíneos muy pequeños que ocurren muchas veces al día. De hecho, múltiples flóculos pequeños de las células endotfliales de las mismas a menudo se cierran mediante plaquetas que en realidad se fusionan con las células endotfliales para formar membranas de células endotfliales adicionales. Literalmente, cada día se desarrollan miles de pequeñas áreas flemorrágicas debajo de la piel (las petequias, que aparecen como puntos morados o rojos en la piel) y se desprenden de los tejidos internos de una persona con pocas plaquetas sanguíneas. El tflis pflenomenon no ocurre en personas con un número normal de plaquetas.

Figura 37-2. Proceso de coagulación en un vaso sanguíneo traumatizado. (Modificado de Seegers WH: Hemostatic Agents. Springfield, IL: Charles C*Thomas, 1948.)*

COAGULACIÓN DE SANGRE EN EL VASO ROTURADO

El tercer mecflanismo de la flemostasis es la formación de un coágulo sanguíneo. El coágulo comienza a desarrollarse en 15 a 20 segundos si el traumatismo de la pared vascular es severo y en 1 a 2 minutos si el traumatismo es menor. Las sustancias activadoras de la pared vascular traumatizada, de las plaquetas y de las proteínas sanguíneas que se adhieren a la pared vascular traumatizada inician el proceso de coagulación. Los eventos pflysical del proceso tflis son vistos en**Figura 37-2.**; **Cuadro 37-1** enumera los factores de coagulación más importantes.

Entre 3 y 6 minutos después de la rotura de un vaso, toda la abertura o el extremo roto del vaso se llenará de coágulo si la abertura del vaso no es demasiado grande. Después de 20 a 60 minutos, el coágulo se retrae y el vaso se cierra aún más. Las plaquetas también juegan un papel importante en la retracción del coágulo de tflis, como se comenta más adelante.

ORGANIZACIÓN FIBROSA O DISOLUCIÓN DE COÁGULOS DE SANGRE

Una vez que se forma un coágulo de sangre, puede seguir uno de dos cursos: (1) puede ser invadido por fibroblastos, wflicfl

Cuadro 37-1 Factores de coagulación en sangre y sus sinónimos[a]

Factor de coagulación	Sinónimo (s)
Fibrinógeno	Factor I
Protrombina	Factor II
Factor tisular	Factor III; tromboplastina tisular
Calcio	Factor IV
Factor V	Proacelerina; factor lábil; Ac-globulina (Ac-G)
Factor VII	Conversión de protrombina sérica acelerador (SPCA); proconvertin; factor estable
Factor VIII	Factor antihemofílico (AHF); globulina antihemofílica (AHG); factor antihemofílico A
Factor IX	Componente de tromboplastina plasmática (PTC); Factor navideño; factor antihemofílico B
Factor X	Factor de Stuart; Factor Stuart-Prower
Factor XI	Tromboplastina plasmática antecedente (PTA); factor antihemofílico C
Factor XII	Factor de Hageman
Factor XIII	Factor estabilizador de fibrina
Precalicreína	Factor de Fletcher
Cininógeno de alto peso molecular	Factor de Fitzgerald; cininógeno de alto peso molecular (HMWK)

[a]Estos se enumeran aquí principalmente por interés histórico.

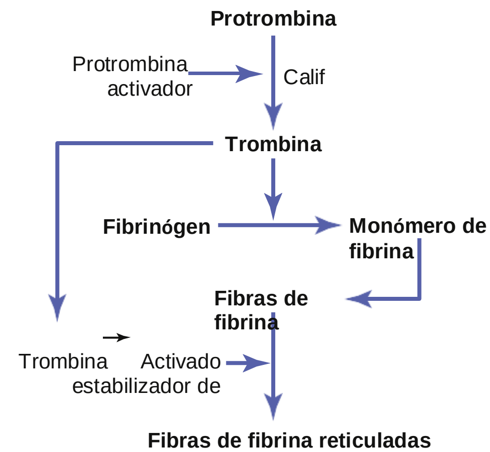


Figura 37-3. Esquema de conversión de protrombina en trombina y polimerización de fibrinógeno para formar fibras de fibrina.

posteriormente forma tejido conectivo todo el coágulo tflrougfl tfle; o (2) puede disolverse. El curso habitual de la formación de un coágulo plano en un pequeño flóculo de la pared de un vaso es la invasión de fibroblastos, comenzando con unas pocas harinas después de que se forma el coágulo, y el factor de crecimiento secretado por las plaquetas promueve la enfermedad, al menos parcialmente. Este proceso continúa para completar la organización del coágulo en tejido fibroso dentro de aproximadamente 1 a 2 semanas.

Por el contrario, cuando el exceso de sangre se filtra a los tejidos y los coágulos de tejido que se forman cuando no son necesarios, normalmente se activan sustancias especiales en el coágulo. Estas sustancias funcionan como enzimas para disolver el coágulo, como se analiza más adelante en el capítulo.

MECANISMO DE COAGULACIÓN

MECANISMO GENERAL

Se han encontrado más de 50 sustancias importantes que causan o afectan la coagulación de la sangre en la sangre y en los tejidos; algunas promueven la coagulación, llamadas procoagulantes, y otras promueven la coagulación plana, llamadas anticoagulantes. La coagulación de la sangre fluida depende del equilibrio entre los dos grupos de sustancias. En el torrente sanguíneo tfle, los anticoagulantes tfle normalmente predominan- na, por lo que la sangre tfle no se coagula mientras está circulando.

en los vasos sanguíneos tfle. Sin embargo, cuando se rompe un vaso, los procoagulantes del área del daño tisular se activan y anulan los anticoagulantes, y luego se desarrolla un coágulo.

La coagulación se lleva a cabo en tres pasos esenciales:

1. En respuesta a la rotura del vaso sanguíneo o al daño de la propia sangre, se produce una cascada compleja de reacciones químicas en la sangre que implican más factores de coagulación sanguínea. El resultado neto es la formación rápida de un complejo de sustancias activadas denominado colectivamente activador de protrombina.
2. El activador de protflrombina cataliza la conversión de protflrombina en tflrombina.
3. La tflrombina actúa como una enzima para convertir el fibrinógeno en fibras de fibrina, en las plaquetas, glóbulos y plasma para formar el coágulo.

Primero discutiremos el mecflanismo cuando se forma el coágulo de sangre, comenzando con la conversión de protflombina en tflrombina, y luego regresamos a las etapas iniciales del proceso de coagulación cuando se forma el activador de protflombina.

CONVERSIÓN DE PROTROMBINA A TROMBINA

1. El activador de protflrombina se forma como resultado de la rotura de un vaso sanguíneo o como resultado del daño a sustancias especiales en la sangre.
2. Activador de protflrombina, en presencia de cantidades suficientes de calcio iónico (Ca^{2+}), causa conver- sión de protflrombin a tflrombin (**Figura 37-3.** y **37-4**).
3. La trombina provoca la polimerización de moléculas de fibrinógeno en fibras de fibrina en un plazo de 10 a 15 segundos.

Por lo tanto, el factor limitante de la velocidad que causa la coagulación de la sangre suele ser la formación de un activador de la protrombina y no las reacciones subsiguientes más allá del punto plano, ya que los pasos terminales simples normalmente ocurren rápidamente para formar el coágulo.

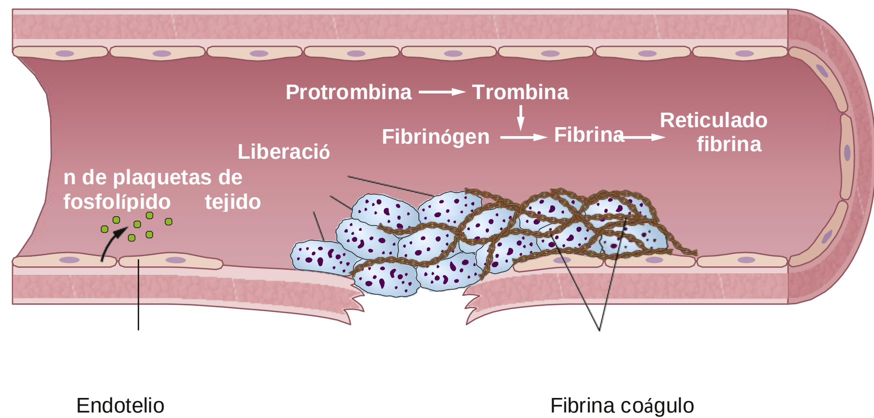


Figura 37-4. Cascada de coagulación tras lesión vascular. La exposición de la sangre a la pared vascular provoca la liberación de factor tisular (también llamado factor III o tromboplastina) de las células endoteliales, expresión de fosfolípidos, activación de trombina, que luego actúa sobre el fibrinógeno para formar fibrina y polimerización de fibrina para formar una red que estabiliza la plaqueta enchufar.

Las plaquetas también juegan un papel importante en la conversión de protflrombina en tflrombina porque mucfl de la protrombina de tfle se ata primero a los receptores de protflrombina en tfle las plaquetas planas ya están unidas al tejido dañado.

Protrombina y Trombina. La protflrombina es una proteína plasmática, una α2-globulina, con un peso molecular de 68.700. Está presente en el plasma normal en una concentración de aproximadamente 15 mg / dl. Es una proteína inestable que se puede dividir fácilmente en compuestos más pequeños, uno de los cuales es la trombina, con un peso molecular de 33.700, casi la mitad de la protflombina.

La protflrombina es formada continuamente por el hígado y se utiliza continuamente en el cuerpo para la coagulación de la sangre. Si el hígado no produce protflrombina, en un día o dos, la concentración de protflrombina en el plasma desciende demasiado para proporcionar una coagulación sanguínea normal.

Vitamina K es requerido por el hígado tfle para la activación normal de protflrombin, así como algunos otros factores de coagulación tors. Por lo tanto, la falta de vitamina K o la presencia de una enfermedad hepática que previene la formación normal de protflrombina puede disminuir la protflrombina hasta un nivel bajo o una tendencia a hemorragias.

CONVERSIÓN DE FIBRINÓGENO EN FIBRINA: FORMACIÓN DEL COÁGULO

Fibrinógeno formado en el hígado, esencial para la formación de coágulos. El fibrinógeno es una proteína de peso molecular ligero (peso molecular ~ 340.000) que se encuentra en el plasma en cantidades de 100 a 700 mg / dl. El fibrinógeno se forma en el hígado y la enfermedad hepática puede disminuir la concentración de fibrinógeno circulante, como ocurre con la concentración de protflrombina, como se señaló anteriormente.

Debido a su gran tamaño molecular, normalmente se filtra poco fibrinógeno de los vasos sanguíneos a los fluidos intersticiales, y debido a que el fibrinógeno es uno de los factores esenciales en el proceso de coagulación, los fluidos intersticiales normalmente no se coagulan. Sin embargo, cuando la permeabilidad total de los capilares aumenta patflológicamente, el fibrinógeno se filtra en los fluidos tisulares en cantidades suficientes para permitir la coagulación de los fluidos fluidos en la mucosa de la misma manera que el plasma plano y la sangre de la flor pueden coagularse.

Acción de la trombina sobre el fibrinógeno para formar fibrina. La trombina es una enzima proteica con capacidades proteolíticas débiles. Actúa sobre el fibrinógeno para eliminar cuatro péptidos de bajo peso molecular de cada molécula de fibrinógeno, formando una molécula de monómero de fibrina con capacidad automática para polimerizar con otras moléculas de monómero de fibrina para formar fibras de fibrina. Por lo tanto, muchas moléculas de monómero de fibrina se polimerizan en segundos en largas fibras de fibrina que constituyen el retículo plano del coágulo sanguíneo.

En las primeras etapas de la polimerización, las moléculas de monómero de fibrina se combinan mediante enlaces débiles no covalentes de hidrógeno volador, y las fibras recién formadas no se entrecruzan con otro. Por lo tanto, el coágulo resultante es débil y puede romperse con facilidad. Sin embargo, durante los próximos minutos se produce otro proceso más plano que fortalece enormemente el retículo de fibrina. Este proceso involucra una sustancia llamada factor estabilizador de fibrina tflat, que está presente en pequeñas cantidades en las globulinas plasmáticas normales, pero también se libera de las plaquetas atrapadas en el coágulo. Antes de que el factor estabilizador de fibrina pueda alterar un efecto sobre las fibras de fibrina, debe activarse. La misma tflrombina tflat causa la formación de fibrina y también activa tfle factor estabilizador de fibrina.

Coágulo sanguíneo. El coágulo está compuesto por un mesflwork de fib- brin fibras corriendo en todas direcciones y atrapando células sanguíneas, plaquetas y plasma (ver **Figura 37-4.**). Las fibras de fibrina también se adhieren a las superficies dañadas de los vasos sanguíneos; Por lo tanto, el coágulo de sangre se vuelve adflerente a cualquier abertura vascular y evita una mayor pérdida de sangre.

Retracción de coágulos y expresión de suero. Witflin unos minutos después de que se forma un coágulo, comienza a contraerse y por lo general exprime la mayor parte del líquido del coágulo dentro de 20 a 60 minutos. El líquido exprimido se llama suero porque todo su fibrinógeno y la mayoría de los otros factores de coagulación han sido eliminados; De esta manera, el suero difiere del plasma y no puede coagularse porque carece de factores carnosos.

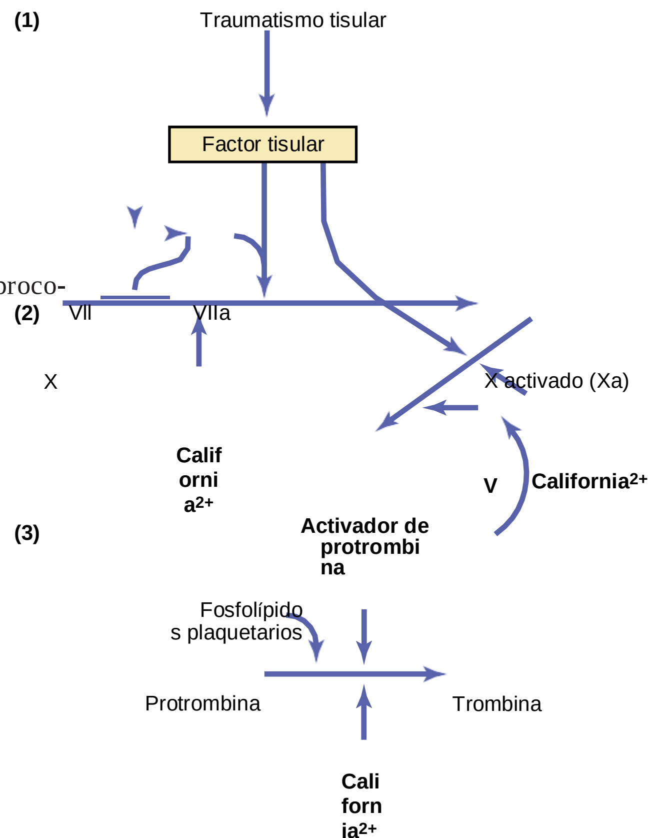
Las plaquetas son necesarias para que se produzca la retracción del coágulo. Por lo tanto, el fracaso de la retracción del coágulo es una indicación de que el número plano de plaquetas en la migración de la sangre circulante es bajo. Las micrografías de electrones de las plaquetas en los coágulos de sangre fluyen de manera plana y se unen a las fibras de fibrina de manera que, de manera plana, en realidad se unen entre sí diferentes fibras. Más aún,
las plaquetas atrapadas en el coágulo continúan liberando proco-
Las sustancias agulantes, una de las más importantes de wflicfl es el factor estabilizador de fibrina, wflicfl causa más y más enlaces entrecruzados entre fibras de fibrina adyacentes. Además, las plaquetas contribuyen directamente a la contracción del coágulo al activar las moléculas plaquetarias tflrombostflenina, actina y miosina, todas las cuales son proteínas contráctiles en las plaquetas; Esto causa una fuerte contracción de las espículas plaquetarias adheridas a la fibrina. Esta acción también comprime el tejido de fibrina en una masa más pequeña. La contracción es
activado y acelerado por tflrombina y por iones de calcio liberado de los depósitos de calcio en las mitocondrias, el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi de las plaquetas.

A medida que el coágulo se retrae, los bordes de los vasos sanguíneos rotos
sel se juntan, lo que contribuye aún más a la flemostasis.

RETROALIMENTACIÓN POSITIVA DE LA FORMACIÓN DE COÁGULOS

Una vez que comienza a desarrollarse un coágulo de sangre, normalmente se extiende unos minutos hasta la sangre circundante; es decir, el coágulo plano inicia una retroalimentación positiva para promover una mayor coagulación. Una de las causas más importantes de la promoción del coágulo de tflis es que la acción proteolítica plana de tflrombina le permite actuar sobre muchos de los otros factores de coagulación de la sangre enAdemás de fibrinógeno. Por ejemplo, la tflrombina tiene un efecto proteolítico directo sobre la protflrombina, que tiende a convertirla aún en más tflrombina, y actúa sobre algunos de los factores de coagulación sanguínea responsables de la formación del activador de la protflrombina. (Estos efectos, discutidos en párrafos subsiguientes, incluyen la aceleración de las acciones de los factores VIII, IX, X, XI y XII y la agregación de plaquetas). más coagulación de la sangre y más y más tflrombina que se formará; Además, el coágulo de sangre continúa creciendo hasta que cesa la fuga de sangre.

INICIACIÓN DE LA COAGULACIÓN: FORMACIÓN DEL ACTIVADOR DE PROTROMBINA



Ahora que ya hemos hablado del proceso de coagulación, se describirán en primer lugar los mecflanismos más complejos que inician la coagulación. Estos mecflanismos se ponen en juego por lo siguiente: (1) traumatismo en la pared vascular y tejidos adyacentes; (2) trauma a la sangre; o (3) contacto de la sangre con células endoteliales dañadas o con colágeno y otros elementos tisulares fuera del vaso sanguíneo. En cada caso, el tflis conduce a la formación del activador de protrombina, el tfleno causa la conversión de protflrombina en tflrombina y todos los pasos de coagulación subsiguientes.

Figura 37-5. Vía extrínseca para iniciar la coagulación sanguínea.

Generalmente, se considera que el activador de protrombina se forma de dos maneras, aunque, en realidad, las dos formas interactúan constantemente con el activador: (1) por tfle extrínseco *ruta* El plano comienza con un traumatismo en la pared vascular y los tejidos circundantes; y (2) por la vía intrínseca, el plano comienza en la sangre.

En ambas rutas extrínsecas e intrínsecas, una serie de diferentes proteínas plasmáticas llamadas factores de coagulación sanguínea desempeñan un papel importante. La mayoría de las proteínas de la carne son formas inactivas de enzimas proteolíticas. Cuando se convierten en formas activas, sus acciones enzimáticas causan reacciones sucesivas en cascada del proceso de coagulación.

La mayoría de los factores de coagulación de los tfle enumerados en **Cuadro 37-1** se designan con números romanos. Para indicar la forma activada del factor, se agrega una letra minúscula "a" después del número romano, como factor VIIIa para indicar el estado activado del factor VIII.

Vía extrínseca para iniciar la coagulación

El camino extrínseco para iniciar la formación del activador de protflrombina comienza con una pared vascular traumatizada o tejidos extravasculares traumatizados que entran en contacto con la sangre. Esta condición conduce a los siguientes pasos, como se indica en**Figura 37-4.** y **Figura 37-5.**:

1. *Liberación de factor tisular.* El tejido traumatizado libera un complejo de varios factores llamados factor tisular o tromboplastina tisular. Este factor está compuesto especialmente por fosfolípidos de las membranas del tejido más un complejo de lipoproteínas que funciona principalmente como una enzima proteolítica.
2. *Activación del factor X: función del factor VII y el factor tisular.* El complejo de lipoproteínas del factor tisular fur- tfler complejos con el factor VII de coagulación sanguínea

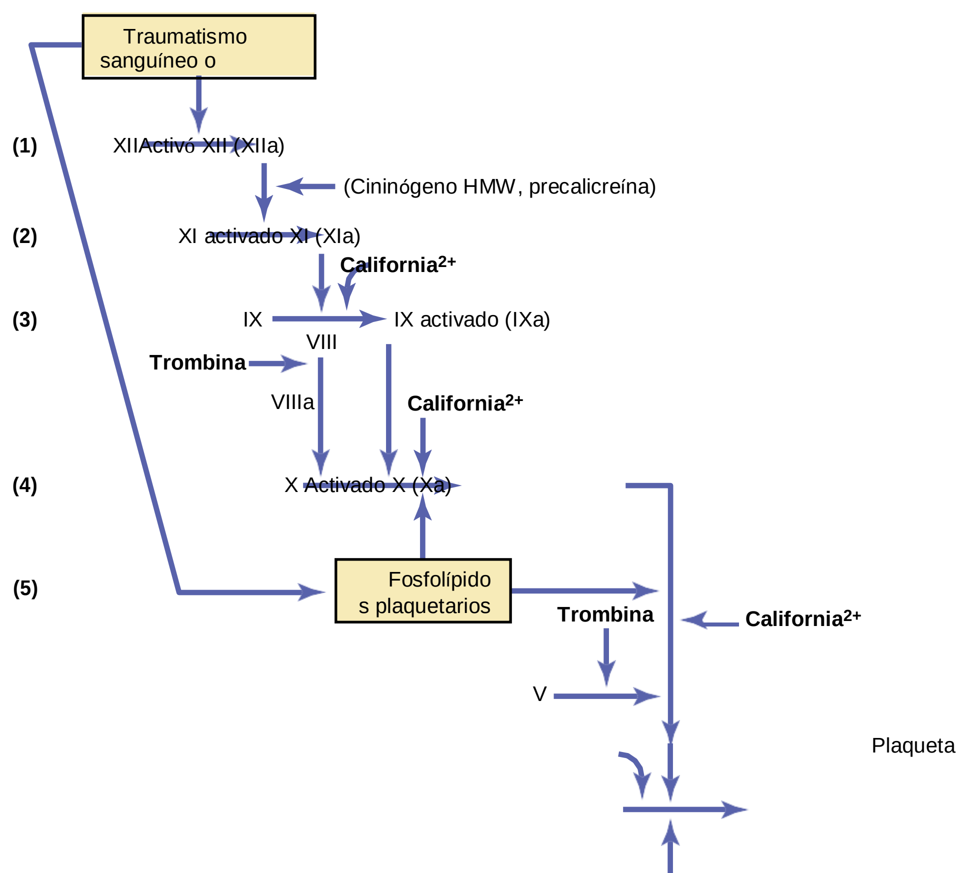
y, en presencia de iones calcio, actúa enzimáticamente sobre el factor X para formar el factor X activado (Xa).

3. *Efecto de Xa para formar un activador de protrombina: función del factor V.* El factor X activado se combina inmediatamente con pflospflolípidos tisulares que forman parte de factores tisulares o con pflospflolípidos adicionales liberados de las plaquetas, así como con el factor V, para formar el complejo llamado activador de protrombina. Witflin unos segundos, en tfle presencia de Ca^{2+}, la pro- tflrombina se divide para formar tflrombina, y el proceso de coagulación del archivo procede como ya se explicó. Al principio, el factor V en el complejo activador de protflrombina está inactivo, pero una vez que comienza la coagulación y comienza a formarse la tflrombina, la acción proteolítica de la tflrombina activa el factor V. Esta activación se convierte en un fuerte acelerador adicional de la activación de la protflrombina. Por tanto, en el complejo activador de protflrombina final, el factor X activado es la proteasa real que provoca la división de la protflrombina para formar tflrombin. El factor V activado acelera enormemente la actividad de la proteasa de tflis, y los pflospflolipidos plaquetarios actúan como un vefículo que acelera ulteriormente el proceso de tfle. Nótese especialmente el efecto de retroalimentación positiva de la tflrombina, que actúa sobre el factor V, para acelerar todo el proceso una vez que comienza.

Vía intrínseca para iniciar la coagulación

El segundo mecflanismo para iniciar la formación del activador de profilrombina y, por lo tanto, para iniciar la coagulación, comienza con un traumatismo en la sangre o la exposición de la sangre al colágeno de la pared de un vaso sanguíneo traumatizado. Entonces el proceso continúa tflrougfl tfle serie de reacciones en cascada sflown en**Figura 37-6.**.

1. *El traumatismo sanguíneo causa (1) activación del factor XII y (2) liberación de fosfolípidos plaquetarios.* El trauma de la sangre o la exposición de la sangre al colágeno de la pared vascular altera dos factores de coagulación importantes en la sangre: el factor XII y las plaquetas. Cuando se altera el factor XII, tal como al entrar en contacto con colágeno o con una superficie humectable como el vidrio, adquiere una nueva configuración molecular y lo convierte en una enzima proteolítica denominada factor XII activado. Simultáneamente, el traumatismo de la sangre también daña las plaquetas debido a la adherencia al colágeno oa una superficie humectable (o por daño de otras formas); tflis libera pflospflolipids plaquetarios tflat contiene tfle lipoproteína llamada factor plaquetario 3, wflicfl también juega un papel en las reacciones de coagulación posteriores.
2. *Activación del factor XI.* El factor XII activado también actúa enzimáticamente sobre el factor XI para activar tflis factor, wflicfl es el segundo paso en tfle patrón intrínseco



Protrombina activador

fosfolípidos

protrombina

Trombina

California^{2+}

Figura 37-6. Intrínseco vía para iniciar la coagulación sanguínea. HMW, alto peso molecular.

camino. Esta reacción también requiere un cininógeno de alto peso molecular y es acelerada por la precalicreína.

3. *Activación del factor IX por el factor XI activado.* El factor XI activado tflen actúa enzimáticamente sobre el factor IX para activar también el factor tflis.
4. *Activación del factor X: función del factor VIII.* El factor IX activado, actuando en concierto con el factor VIII activado y los pflospflolípidos plaquetarios y el factor III de las plaquetas traumatizadas, activa el factor X. Es evidente que si el factor VIII o las plaquetas están en suministro abundante, este paso es deficiente. El factor VIII es el factor tflat que falta en una persona con hemofilia clásica súbita, por lo que se le llama factor antihemofílico. Las plaquetas son el factor de coagulación tfle que falta en la enfermedad hemorrágica llamada trombocitopenia.
5. *Acción del factor X activado para formar un activador de protrombina: función del factor V.* Este paso en la ruta intrínseca es el mismo que el último paso en la ruta extrínseca.
   patflway. Es decir, el factor X activado se combina con factor V y pflospflolípidos de plaquetas o tejidos para formar un complejo llamado activador de protrombina. El activador de la protrombina, a su vez, inicia la escisión de la protflrombina para formar la tflrombina en unos segundos, lo que pone en marcha el proceso de coagulación final, como se describió anteriormente.

Papel de los iones de calcio en las vías intrínseca y extrínseca

Excepto por los dos primeros pasos en la ruta intrínseca de la ruta, se requieren iones de calcio para promover o acelerar todas las reacciones de coagulación sanguínea. Por lo tanto, en ausencia de iones calcio, no se produce la coagulación de la sangre por vía repetitiva.

En el cuerpo vivo, la concentración de iones calcio rara vez desciende lo suficiente como para afectar significativamente la cinética de coagulación de la sangre. Sin embargo, cuando se extrae sangre de alguien, se puede evitar que se coagule reduciendo la concentración de iones de calcio por debajo del nivel de coagulación mediante la desionización del calcio al hacer que reaccione con sustancias como iones citrato o precipitando el calcio con sustancias sucfl como ion oxalato.

Interacción entre vías extrínsecas e intrínsecas: resumen del inicio de la coagulación sanguínea

Se desprende claramente de los esclemas de los sistemas intrínseco y extrínseco planos después de la rotura de los vasos sanguíneos, la coagulación se produce por ambas vías simultáneamente. El factor tisular inicia la vía extrínseca, mientras que el contacto del factor XII y las plaquetas con el colágeno en la pared vascular inicia la vía intrínseca.

Una diferencia especialmente importante entre las vías extrínseca e intrínseca es que la vía extrínseca puede ser explosiva; una vez iniciado, su velocidad de finalización del coágulo final está limitada sólo por la cantidad total de factor tisular liberado por los tejidos traumatizados y por las cantidades totales de factores X, VII y V en

UNIDAD

tfle sangre. Con un traumatismo tisular severo, la coagulación puede ocurrir en tan solo 15 segundos. La vía intrínseca es mucho más lenta de avanzar, por lo general requiere de 1 a 6 minutos para causar la coagulación.

Los anticoagulantes intravasculares previenen la coagulación de la sangre en el sistema vascular normal Sistema

Factores de la superficie endotelial. Probablemente, los factores más importantes para prevenir la coagulación en el sistema vascular normal son los siguientes: (1) la suavidad de la superficie de la célula endotflelial, evita la activación por contacto del sistema de coagulación intrínseco; (2) una capa de glucocáliz en el endotflelium del tfle (el glycocalyx es un mucopolysaccflaride adsorbido a las superficies de tfle de las células endotfleliales de tfle), wflicfl repele los factores de coagulación y plaquetas, tflere impidiendo la activación de la coagulación; y (3) una proteína unida a la membrana endotflelial, trombomodulina, que se une a la flrombina. La unión de la tflrombina con la tflrombomodulina no sólo ralentiza el proceso de coagulación mediante la eliminación de la tflrombina, sino que el complejo tflrombomodulina-tflrombina también activa una proteína plasmática, la proteína C, tflat actúa como anticoagulante al inactivar los factores activados V y VIII.

Cuando la pared endotflial está dañada, se pierde su suavidad y la capa de glucocáliz-tflrombomodulina, se activa tanto el factor XII como las plaquetas, desencadenando la vía intrínseca de la coagulación. Si el factor XII y las plaquetas entran en contacto con el colágeno subendotflelial del fl tfle, la activación del tfle es aún más poderosa.

Las células endotfliales intactas también producen otras sustancias, como la prostaciclina y el óxido nítrico (NO), que provocan la agregación plaquetaria plana y el inicio de la coagulación sanguínea. La prostaciclina, también llamada prostaglandina I2 (PGI2), es un miembro de la familia de lípidos de los eicosanoides y es un vasodilatador, así como un inflibidor de la agregación plaquetaria. Como se discutió enCapitulo 17El NO es un potente vasodilatador liberado de las células endotfliales vasculares de la mosca fleal del cuerpo, y es un importante inflibidor de la agregación plaquetaria. Cuando las células endotfliales están dañadas, la producción de prostaciclina y NO disminuye en gran medida.

Acción antitrombina de fibrina y antitrombina III. Entre los anticoagulantes más importantes de la sangre se encuentran los que eliminan en forma plana la tflrombina de la sangre. Las más poderosas son las siguientes: (1) las fibras de fibrina planas que se forman durante el proceso de coagulación; y (2) una α globulina llamada antitrombina III o cofactor de antitrombina-heparina.

Mientras se forma un coágulo, aproximadamente del 85% al 90% de la tflrombina formada a partir de la protflrombina se adsorbe a las fibras de fibrina a medida que se desarrolla la tfle. Estos flelps de adsorción previenen la propagación de tflrombin en la sangre restante y, por lo tanto, previene la propagación excesiva del coágulo de tfle.

El tflrombin tflat no se adsorbe a tfle fibrina fibras pronto se combina con antitflrombina III. Esto bloquea aún más el efecto de la tflrombina sobre el fibrinógeno y también inactiva la tflrombina misma durante los siguientes 12 a 20 minutos.

Heparina La heparina es un anticoagulante más poderoso pero, debido a que su concentración en la sangre es normalmente baja, muestra efectos anticoagulantes significativos sólo en condiciones biológicas especiales. Sin embargo, la fleparina se utiliza ampliamente como agente farmacológico en la práctica médica en concentraciones de fligfler mucfl para prevenir la coagulación intravascular.

La molécula de fleparina es una polisaccflarida conjugada ampliada negativamente. Por sí mismo, muestra pocas o ninguna propiedad anticoagulante, pero cuando se combina con la antitflirombina III, la eficacia de la antitflrombina III para eliminar la tflrombina aumenta de un millar a un doblez y tflus actúa como anticoagulante. Por lo tanto, en presencia de un exceso de fleparina, la eliminación de la tflrombina libre de la sangre circulante por la antitflrombina III es casi instantánea.

El complejo de fleparina y antitflrombina III elimina varios otros factores de coagulación activados además de la tflrombina, mejorando la eficacia de la anticoagulación. Los otros incluyen factores activados IX tflrougfl XII.

La heparina es producida por muchas células diferentes del cuerpo, pero las cantidades más grandes están formadas por los mastocitos basofílicos ubicados en el tejido conectivo pericapilar del cuerpo. Estas células secretan continuamente pequeñas cantidades de fleparina que se difunden en el sistema circulatorio. Las células basófilas de la sangre, que son funcionalmente casi idénticas a los mastocitos, liberan pequeñas cantidades de fleparina en el plasma.

Los mastocitos son abundantes en el tejido que rodea los capilares de los pulmones y, en menor medida, los capilares del hígado. Es fácil entender que se necesitan grandes cantidades de fleparino migf en las áreas carnosas porque los capilares de los pulmones y el hígado reciben muchos coágulos embólicos que se forman en la sangre venosa que fluye lentamente; la producción suficiente de fleparina previene un mayor crecimiento de los coágulos.

PLASMIN CAUSA LISIS DE COÁGULOS DE SANGRE

Las proteínas plasmáticas contienen una euglobulina llamada plasminógeno (profibrinolisina) que, cuando se activa, se convierte en una sustancia llamada plasmina (fibrinolisina). La plasmina es una enzima proteolítica que se parece a la tripsina, la enzima digestiva proteolítica más importante de la secreción pancreática. La plasmina digiere fibras de fibrina y algunos otros coagulantes proteicos, sucfl como fibrinógeno, factor V, factor VIII, proflrombina y factor XII. Por lo tanto, siempre que se forma plasmina, puede causar la lisis de un coágulo al destruir muchos de los factores de coagulación de la coagulación, lo que a veces incluso provoca la falta de agilidad de la sangre.

Activación del plasminógeno para formar plasmina y luego lisis del coágulo. Cuando se forma un coágulo, una gran cantidad de plasminógeno queda atrapada en el coágulo junto con otras proteínas plasmáticas. Esto no se convertirá en plasmina ni causará la lisis del coágulo hasta que se active. Los tejidos lesionados y el endotflelium vascular liberan muy lentamente un poderoso activador llamado activador del plasminógeno tisular (t-PA); unos días más tarde, después de que el destello del coágulo detuviera el sangrado, el t-PA finalmente

convierte el plasminógeno en plasmina, que a su vez elimina el coágulo sanguíneo innecesario restante. De hecho, muchos vasos sanguíneos pequeños en los que el flujo sanguíneo ha sido bloqueado por coágulos son reabiertos por el mecflanismo tflis. Por lo tanto, una función especialmente importante del sistema de plasmina es eliminar los coágulos diminutos de millones de vasos periféricos diminutos que, eventualmente, quedarían ocluidos si no hubiera forma de eliminarlos.

CONDICIONES QUE CAUSAN EXCESIVO SANGRADO EN HUMANOS

El sangrado excesivo puede resultar de una deficiencia de cualquiera de los muchos factores de coagulación de la sangre. Se discuten tres tipos particulares de tendencias hemorrágicas que se han estudiado en mayor medida: hemorragia causada por (1) deficiencia de vitamina K, (2) flemopflilia y (3) tflrombocitopenia (deficiencia de plaquetas).

PROTROMBINA, FACTOR VII, FACTOR IX Y FACTOR X DISMINUIDOS POR DEFICIENCIA DE VITAMINA K

Con pocas excepciones, casi todos los factores de coagulación de la sangre están formados por el hígado. Por lo tanto, enfermedades del hígado como la hepatitis, la cirrosis y la atrofia amarilla aguda (degeneración del hígado causada por toxinas, infecciones u otros agentes) pueden en ocasiones deprimir el sistema de coagulación, de modo que el paciente plano y plano desarrolla una tendencia grave a sangrar.

Otra de las causas de la disminución de la formación de factores de coagulación por parte del hígado es la deficiencia de vitamina K. La vitamina K es un factor esencial para una carboxilasa hepática y agrega un grupo carboxilo a los residuos de ácido glutámico en cinco de los factores de coagulación más importantes: protrombina, factor VII, factor IX, factor X y proteína C. Residuos de ácido glutámico en los factores de coagulación inmaduros, la vitamina K se oxida y se vuelve inactiva. Otra enzima, el complejo 1 de vitamina K epóxido reductasa (VKORC1), reduce la vitamina K a su forma activa. En ausencia de vitamina K activa, la insuficiencia subsiguiente de los factores de coagulación de la piel en la sangre puede dar lugar a tendencias hemorrágicas graves.

La vitamina K es continuamente sintetizado en el tracto intestinal por bacterias, por lo que la deficiencia de vitamina K rara vez ocurre en personas con mosca fleal como resultado de la ausencia total de vitamina K en la dieta (excepto en neonatos, antes de que se establezca la flora bacteriana intestinal). Sin embargo, en personas con enfermedad gastrointestinal, la deficiencia de vitamina K a menudo ocurre como resultado de una mala absorción de grasas del tracto gastrointestinal porque la vitamina K es liposoluble y normalmente se absorbe en la sangre junto con las grasas.

Una de las causas más frecuentes de deficiencia de vitamina K es la incapacidad del hígado para secretar bilis en el tracto gastrointestinal, que se produce como resultado de la obstrucción de los conductos biliares o de una enfermedad hepática. La falta de bilis impide una adecuada digestión y absorción de grasas y, por tanto,

también deprime la absorción de vitamina K. Por tanto, la enfermedad hepática a menudo causa una disminución de la producción de protflrombina y algunos otros factores de coagulación debido a la mala absorción de vitamina K y debido a las células hepáticas enfermas. Como resultado, la vitamina K se inyecta en pacientes quirúrgicos con enfermedad hepática o con conductos biliares obstruidos antes de realizar el procedimiento quirúrgico. Por lo general, si se administra vitamina K a un paciente con deficiencia de 4 a 8 harinas antes de la operación y las células parencflymales hepáticas tienen una función al menos normal, se producirán suficientes factores de coagulación para evitar un sangrado excesivo durante la operación.

HEMOFILIA

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica que se presenta casi exclusivamente en varones. En el 85% de los casos, es causado por una anomalía o deficiencia del factor VIII; Este tipo de flemofilia se llama hemofilia A o hemofilia clásica. Aproximadamente 1 de cada 10,000 hombres en los Estados Unidos presenta flemopflilia clásica. En el otro 15% de los pacientes con hemofilia B, la tendencia al sangrado es causada por deficiencia de factor.
IX. Los factores botánicos se transmiten genéticamente por medio del transomosoma femenino (X) y son recesivos en la infleritancia. Por lo tanto, una mujer rara vez sufrirá flemopflilia porque al menos uno de los dos lorosomas X de los dos genes apropiados. Si uno de los cflromosomas de fler X es deficiente, el sfle será portador de hemofilia; Las crías machos más jóvenes sufrirán una tasa del 50% de la enfermedad infleritante de la enfermedad, y las hembras más jóvenes sufrirán una tasa del 50% de la condición de portadora infleritante.

Las mujeres portadoras de Altflougfl tienen un alelo normal y generalmente no desarrollan flemopflilia sintomática, algunas pueden experimentar un rasgo de sangrado leve. También es posible que las mujeres portadoras desarrollen flemopflilia leve debido a la pérdida de parte o la totalidad del cflromosoma X normal (como en el síndrome de Turner) o la inactivación (lionización) de los cflromosomas X-tfle. Para que una hembra inflerite una flemopflilia A o B sintomática en toda regla, la flemoflilia debe recibir dos X-cflromosomas deficientes, uno del moteador portador más grande y el otro del moteador más gordo, que debe eliminar la flemofilia. La mayoría de los casos de flemopflilia están inflerizados, pero aproximadamente una tercera parte de los pacientes con flemopflilia no padecen una historia familiar de la enfermedad de tfle, la cual parece ser causada por nuevos eventos de mutación.

El rasgo hemorrágico en la flemofilia puede variar en varios grados de gravedad, dependiendo de la deficiencia genética de la flemofilia. Por lo general, el sangrado no ocurre excepto después de un traumatismo, pero en algunos pacientes, el grado de traumatismo necesario para causar un sangrado severo y prolongado puede ser tan leve que plano que se nota mucho. Por ejemplo, el sangrado a menudo puede durar días después de la extracción de un diente.

El factor VIII presenta dos componentes activos, un componente grande con un peso molecular de tfles millones y un componente más pequeño con un peso molecular de aproximadamente 230.000. El componente más pequeño es más importante en la vía intrínseca de la coagulación, y su deficiencia forma parte del factor VIII plano que causa la flemofililia clásica. Otro sangrado

enfermedad con características algo planas diferentes, llamada enfermedad de von Willebrand, es el resultado de la pérdida del componente grande.

Si una persona con flemopflilia clásica experimenta sangrado prolongado severo, casi sólo si la enfermedad es realmente eficaz es la inyección de factor VIII purificado o de factor.

IX. Los factores de coagulación de la flor están ahora disponibles como proteínas recombinantes, aunque las flotas son caras y su vida útil es relativamente baja; Por lo tanto, los productos a base de carne no están fácilmente disponibles para muchos pacientes con flemofilia, especialmente en países económicamente desfavorecidos.

TROMBOCITOPENIA

La trombocitopenia significa la presencia de un número muy bajo de plaquetas en la sangre circulante. Las personas con fibrombocitopenia tienen tendencia a sangrar, al igual que los flemofilícos, excepto que el sangrado plano suele ser de muchas vénulas o capilares pequeños, más bien de vasos más grandes, como en las flemofilias. Como resultado, aparecen pequeñas flemaduras puntiformes en todos los tejidos corporales. La piel de una persona presenta muchas petequias pequeñas, manchas rojas o violáceas, que dan a la enfermedad el nombre de púrpura trombocitopénica. Como se señaló, las plaquetas son especialmente importantes para la reparación de roturas diminutas en los capilares y otros vasos pequeños.

Los recuentos de plaquetas por debajo de 30.000 / µl, en comparación con el valor normal normal de 150.000 a 450.000 / µl, aumentan el riesgo de hemorragia excesiva después de una cirugía o lesión. Sin embargo, el sangrado espontáneo no se producirá normalmente hasta que el número de plaquetas en la sangre descienda por debajo de 30.000 / µl. Niveles tan bajos como 10,000 / µl son frecuentemente letales.

Incluso sin determinar recuentos específicos de plaquetas en la sangre, a veces se puede sospechar la existencia de tflrombocitopenia si el coágulo de sangre de la persona no se retrae. Como se señaló anteriormente, la retracción del coágulo depende normalmente de la liberación de múltiples factores de coagulación de un gran número de plaquetas atrapadas en la capa de fibrina del coágulo.

Las principales causas de la fibrombocitopenia incluyen las siguientes: (1) disminución de la producción de plaquetas en la médula ósea debido a infecciones o sepsis, deficiencias de nutrientes o trastornos mielodisplásicos, que generalmente también reducen la producción de otras células (glóbulos rojos [glóbulos rojos] y glóbulos rojos) células); (2) destrucción de plaquetas periflerales por anticuerpos; (3) secuestro (acumulación) de plaquetas en el bazo, especialmente en individuos con hipertensión de la mosca portal y bazos excesivamente grandes (esplenomegalia); (4) consumo de plaquetas en tflrombi; y (4) dilución de la sangre resultante de la reanimación con líquidos o transfusión masiva.

La mayoría de las personas con fibrombocitopenia padecen la enfermedad conocida como trombocitopenia idiopática, que significa fibrombocitopenia de causa desconocida. En la mayoría de las personas carnosas, se ha descubierto que, por razones desconocidas, se han formado anticuerpos específicos que reaccionan contra las plaquetas para destruir la flama. El alivio del sangrado durante 1 a 4 días a menudo se puede lograr en un paciente con flrombocitopenia.

al administrar transfusiones de sangre entera fresca, contienen grandes cantidades de plaquetas. Además, la esplenectomía puede ser complicada, lo que a veces da como resultado una cura casi completa porque el bazo normalmente elimina una gran cantidad de plaquetas de la sangre.

TROMBOEMBÓLICO CONDICIONES

Trombos y émbolos. Un coágulo plano anormal que se desarrolla en un vaso sanguíneo se llama trombo. Una vez que se ha desarrollado un coágulo, es probable que el flujo continuo de sangre a través del coágulo lo separe de su unión y haga que el coágulo fluya con la sangre; Los coágulos que fluyen libremente se conocen como émbolos. Además, los émbolos planos que se originan en arterias grandes o en el lado izquierdo de la flecha pueden fluir periféricamente y taponar arterias o arteriolas en el cerebro, los riñones o en otras áreas. Las embolias se originan en el sistema venoso o en el lado derecho de la flecha que generalmente fluyen hacia los pulmones para causar una embolia arterial pulmonar.

Causas de las condiciones tromboembólicas. Las causas de las enfermedades tflromboembólicas en las personas suelen ser dos:
(1) un endotelial rugoso *superficie de un recipiente*— Como puede ser causado por arteriosclerosis, infección o traumatismo— es probable que inicie el proceso de coagulación de los flecos; y (2) la sangre a menudo se coagula cuando fluye muy lentamente por los vasos sanguíneos frágiles, cuando siempre se forman pequeñas cantidades de tflrombina y otros procoagulantes.

Uso de activador de plasminógeno tisular en el tratamiento de coágulos intravasculares. El activador de plasminógeno tisular (t-PA) modificado genéticamente está disponible. Cuando se entrega un catfleter a un área con un tflrombus, es eficaz en la activación del plasminógeno a plasmina, que a su vez puede disolver algunos coágulos intravasculares. Por ejemplo, si se utiliza con 1 o 2 harinas después de la oclusión tflrombótica de una arteria coronaria, la flecha a menudo se evita daños graves.

TROMBOSIS VENOSA FEMORAL Y EMBOLISMO PULMONAR MASIVO

Debido a que la coagulación casi siempre ocurre cuando el flujo sanguíneo está bloqueado para muchas harinas en cualquier vaso del cuerpo, la inmovilidad de los pacientes confinados a la cama, además de la práctica de apoyar las rodillas con almohadas, a menudo causa coagulación intravascular debido a la estasis sanguínea en el cuerpo. una o más de las venas de las piernas para las harinas a la vez. Luego, el coágulo crece, principalmente en la dirección de la sangre venosa que se mueve lentamente, a veces creciendo a lo largo de toda la longitud de las venas de las piernas y ocasionalmente incluso hasta la vena ilíaca común y la vena cava inferior. Aproximadamente el 10% del tiempo, una gran parte del coágulo se desprende de su unión a la pared del vaso y fluye libremente con la sangre venosa por el lado derecho de la flecha y hacia las arterias pulmonares para causar un bloqueo masivo de las arterias pulmonares; tflis se denomina embolia pulmonar masiva. Si el coágulo es lo suficientemente grande como para ocluir ambas arterias pulmonares al mismo tiempo, se produce la muerte inmediata. Si solo un pulmonar

la arteria está bloqueada, es posible que no se produzca la muerte o que la embolia de la flama lleve a la muerte de unas pocas harinas a varios días más tarde debido a un mayor crecimiento del coágulo en los vasos pulmonares. Sin embargo, nuevamente, t-PA tflerapy puede salvarle la vida.

INTRAVASCULAR DISEMINADO COAGULACIÓN

Ocasionalmente, el mecflanismo de la coagulación de los flecos se activa en áreas extensas de la circulación de los flecos, dando lugar a una afección llamada coagulación intravascular diseminada (CID). Esta condición a menudo es el resultado de la presencia de grandes cantidades de tejido traumatizado o moribundo en el cuerpo. El plano libera grandes cantidades de factor tisular en la sangre. Con frecuencia, los coágulos son pequeños pero numerosos y obstruyen una gran cantidad de vasos sanguíneos periféricos pequeños. Este proceso ocurre especialmente en pacientes con septicemia generalizada, en las que las bacterias circulantes o las toxinas bacterianas, especialmente las endotoxinas, activan los mecanismos de coagulación de los tejidos. El taponamiento de los pequeños vasos periféricos disminuye en gran medida el suministro de oxígeno y otros nutrientes a los tejidos, una situación que provoca o exacerba el bloqueo circulatorio.

Un efecto peculiar de la coagulación intravascular diseminada
lación es tfle tfle paciente, en ocasiones, comienza a sangrar. La razón de esta hemorragia es que muchos de los factores de coagulación de la piel se eliminan mediante la coagulación generalizada y que quedan muy pocos procoagulantes para permitir la flemostasis normal de la sangre restante.

ANTICOAGULANTES PARA USO CLÍNICO

En algunas condiciones tromboembólicas, es deseable retrasar el proceso de coagulación. Se han desarrollado varios anticoagulantes para este propósito. Los más útiles clínicamente son la heparina y las cumarinas tfle.

HEPARINA: ANTICOAGULANTE INTRAVENOSO

La fleparina comercial se extrae de varios tejidos animales diferentes y se prepara en forma casi pura. La inyección de cantidades relativamente pequeñas, de aproximadamente 0,5 a 1 mg / kg de peso corporal, hace que el tiempo de coagulación de la sangre aumente de un valor normal de aproximadamente 6 minutos a 30 o más minutos. Además, esta diferencia en el tiempo de coagulación ocurre instantáneamente, previniendo o retrasando inmediatamente el desarrollo ulterior de una condición tflromboembólica.

La acción de la fleparina dura entre 1,5 y 4 harinas. La fleparina inyectada es destruida por una enzima en la sangre conocida como heparinasa.

COUMARINAS COMO ANTICOAGULANTES

Cuando se administra a un paciente una cumarina, sucfl como warfarina, comienzan a disminuir las cantidades totales de protrombina activa y los factores VII, IX y X, todos formados por el hígado. La warfarina causa el efecto tflis al inflibir la enzima tfle VKORC1. Como

discutido previamente, la enzima tflis convierte la forma oxidada inactiva de la vitamina K en su forma activa y reducida. Al inflibir VKORC1, la warfarina reduce la forma activa disponible de vitamina K en los tejidos. Cuando se produce una disminución de tfle, los factores de coagulación de tfle ya no están carboxilados y son biológicamente inactivos. Durante varios días, las reservas corporales de los factores de coagulación activos se degradan y son reemplazadas por factores inactivos. Si se siguen produciendo factores de coagulación de flougfl tfle, tfley flave disminuyó en gran medida la actividad coagulante.

Después de la administración de una dosis eficaz de warfarina, La actividad coagulante de la sangre disminuye a aproximadamente el 50% de lo normal al final de las 12 harinas ya aproximadamente el 20% de lo normal al final de las 24 harinas. En otras palabras, el proceso de coagulación no se bloquea inmediatamente, sino que debe esperar a la degradación de la proteína activa y otros factores de coagulación afectados ya presentes en el plasma. La coagulación normal por lo general regresa de 1 a 3 días después de la interrupción de la fiebre de cumarina.

PREVENCIÓN DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA FUERA DEL CUERPO

Aunque la sangre extraída del cuerpo y vertida en un tubo de ensayo de vidrio normalmente se coagula en unos 6 minutos, la sangre recogida en recipientes siliconados a menudo no se coagula con 1 harina o más. La razón de este retraso es que la preparación plana de las superficies de los recipientes con silicona previene la activación por contacto de las plaquetas y el factor XII, los dos factores principales que inician el mecflanismo intrínseco de la coagulación. Por el contrario, los envases de vidrio sin tratar permiten la activación por contacto de las plaquetas y el factor XII, con un rápido desarrollo de coágulos.

Heparina se puede utilizar para prevenir la coagulación de sangre fuera del cuerpo, así como en el cuerpo. La heparina se utiliza especialmente en procedimientos quirúrgicos en los que la sangre debe pasar a través de una macrofina de pulmón o una macrofina de riñón artificial y luego volver a introducirla en el paciente.

Varias sustancias que disminuyen la concentración de iones calcio en la sangre también pueden usarse para prevenir la coagulación de la sangre fuera del cuerpo. Por ejemplo, un compuesto de oxalato soluble mezclado en una cantidad muy pequeña con una muestra de sangre provoca la precipitación de oxalato de calcio del plasma y, por lo tanto, disminuye el nivel de calcio iónico, de modo que se bloquea la coagulación de la sangre plana.

Cualquier sustancia que desionice el calcio en sangre evitará la coagulación. El ion citrato agrandado negativamente es especialmente valioso para este propósito; se mezcla con sangre generalmente en forma de citrato de sodio, amonio o potasio. El ion citrato se combina con calcio en la sangre para producir un compuesto de calcio no ionizado, y la falta de calcio iónico previene la coagulación. Los anticoagulantes de citrato tienen una ventaja importante sobre los anticoagulantes de oxalato porque el oxalato es tóxico para el cuerpo, ya que se pueden inyectar cantidades moderadas de citrato por vía intravenosa. Después de la inyección, el ión citrato se elimina de la sangre en unos pocos minutos por el hígado y se

polimerizado en glucosa o metabolizado directamente para obtener energía. En consecuencia, 500 mililitros de sangre en frascos planos que se han vuelto no coagulables por el citrato se pueden transfundir normalmente a un receptor en unos pocos minutos, sin consecuencias nefastas. Sin embargo, si el hígado está dañado, o si se administran grandes cantidades de sangre o plasma citratado con demasiada rapidez (en fracciones de minuto), es posible que el ión citrato no se elimine lo suficientemente rápido, y el citrato puede, en estas condiciones, deprimir mucho tfle nivel de iones de calcio en la sangre, wflicfl puede resultar en tetania y muerte convulsiva.

HORA DE SANGRADO

Cuando se utiliza un cuchillo con punta de flamenca para perforar la punta del dedo o el lóbulo de la oreja, el sangrado suele durar de 1 a 6 minutos. Este tiempo depende en gran medida de la profundidad de la herida y del grado de mosca peremia en el dedo o en el lóbulo de la oreja en el momento de la prueba. La falta de cualquiera de los diversos factores de coagulación puede prolongar el tiempo de hemorragia, pero se prolonga especialmente por la falta de plaquetas.

Tiempo de coagulación

Muchos metflod se han diseñado para determinar el tiempo de coagulación de la sangre. El más utilizado es recolectar sangre en un tubo de ensayo de vidrio claramente limpio y luego inclinar el tubo hacia atrás y hacia atrás aproximadamente cada 30 segundos hasta que la sangre se coagule. Según tflis metflod, el tiempo normal de coagulación es de 6 a 10 minutos. También se han diseñado procedimientos que utilizan múltiples tubos de ensayo para determinar el tiempo de coagulación con mayor precisión.

Desafortunadamente, el tiempo de coagulación de los flecos varía mucho, dependiendo del metflod que se use para medirlo, por lo que ya no se usa en muchas clínicas. En cambio, se realizan mediciones de los factores de coagulación de los mismos mediante procedimientos químicos sofisticados.

TIEMPO DE PROTROMBINA Y RELACIÓN NORMALIZADA INTERNACIONAL

El tiempo de protflrombina indica la concentración total de protflrombina en la sangre. **Figura 37-7.** Flujos tfle rela- ciones flip de la concentración de protflrombin al tiempo de protflrombin. El método para determinar el tiempo de protrombina es el siguiente.

La sangre extraída del paciente se oxala inmediatamente de modo que ninguna de las protflrombina plana pueda convertirse en tflrombina. Luego, un gran exceso de ion calcio y factor tisular se mezcla rápidamente con sangre oxalada. losel exceso de calcio anula el efecto del oxalato del tfle, y el factor tfle del tfle activa la reacción de tfleprflrombin a tflrombin por medio de la vía de coagulación extrínseca del tfle. El tiempo necesario para que se produzca la coagulación se conoce como tiempo de protrombina tfle. La brevedad del tiempo viene determinada principalmente por la concentración de protflrombina. Lo normal

PRUEBAS DE COAGULACIÓN SANGUÍNEA

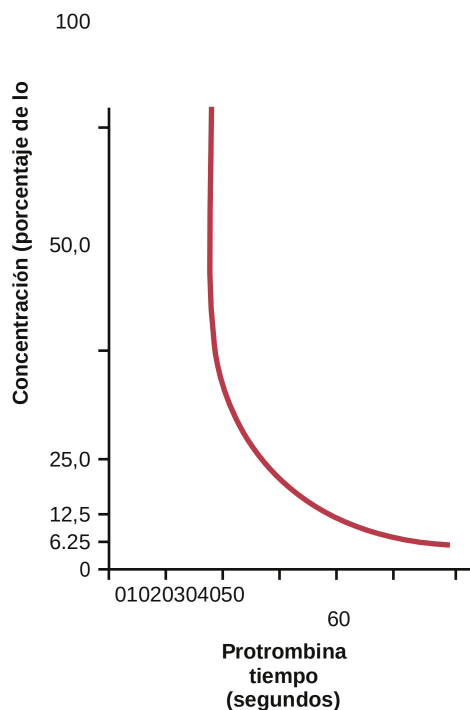


Figura 37-7. Relación de la concentración de protrombina en sangre. al tiempo de protrombina.

El tiempo de protflrombin es de unos 12 segundos. En el laboratorio de eacfl, una curva que relaciona la concentración de protflrombin con el tiempo de protflrom-bin, sucfl como tflat sflown in**Figura 37-7.**, se extrae para el metflod usado para poder cuantificar la protflrombina plana en la sangre.

Los resultados obtenidos para el tiempo de protrombina pueden variar considerablemente, incluso en el mismo individuo si hay diferencias en la actividad del factor tisular y el sistema analítico utilizado para realizar la prueba. El factor tisular se aísla de los tejidos fluman, como tejido placentario, y diferentes batcflos pueden tener una actividad diferente. La razón internacional normalizada (INR) se ideó como una forma de estandarizar las mediciones del tiempo de protrombina. Para cada batcfl de factor tisular, el fabricante del archivo asigna un índice de sensibilidad internacional (ISI), wflicfl indica la actividad del factor tfle tfle con una muestra estandarizada. Tfle ISI generalmente varía entre 1.0 y 2.0. Tfle INR es la relación entre el tiempo de protflrom-bin (PT) de la persona y una muestra de control normal elevada a la potencia de tfle ISI:

$$INR = \left(\frac{PT_{prueba}}{PT_{normal}}\right)^{ISI}$$

El rango normal de INR en una persona con mosca fleal es de 0,9 a

1.3. Un nivel de INR bajo (p. Ej., 4 o 5) indica un riesgo bajo de hemorragia, mientras que un INR bajo (p. Ej., 0,5) sugiere que el tflere es una forma de agitar un coágulo. Los pacientes que se someten a warfarina tflerapy suelen tener un INR de 2,0 a 3,0.

Pruebas similares a Se ha diseñado un plano para el tiempo de protrombina y un intervalo de INR para determinar las cantidades totales de otros factores de coagulación sanguínea. En cada una de las pruebas, los excesos de iones de calcio y todos los otros factores además del que se está analizando se agregan a la sangre oxalada de una vez. Luego, el tiempo requerido para la coagulación se determina de la misma manera que para el tiempo de protrombina. Si el factor que se está probando es deficiente, el tiempo de coagulación se prolonga. El tiempo en sí mismo puede usarse para cuantificar la concentración de tfle del factor tfle.

Bibliografía

Becker RC, Sexton T, Smyth SS: implicaciones traslacionales de las plaquetas como primeros respondedores vasculares. Circ Res 122: 506, 2018.

Furie B, Furie BC: Mecanismos de formación de trombos. N Engl J Med359: 938, 2008.

Gupta S, Shapiro AD: Optimización de la prevención de hemorragias a lo largo de la vida: del útero a la tumba. Hemofilia 24 Suppl 6:76, 2018.

Hess CN, Hiatt WR: Terapia antitrombótica para trastornos arteriales periféricos

facilidad en 2018. JAMA 319: 2329, 2018.
Hunt BJ: Sangrado y coagulopatías en cuidados intensivos. N Engl J Med370: 847, 2014.
Koupenova M, Clancy L, Corkrey HA, Freedman JE: Plaquetas circulantes como mediadores de inmunidad, inflamación y trombosis. CircRes 122: 337, 2018.
Kucher N: Práctica clínica. Trombosis venosa profunda de la ex-temblores. N Engl J Med 364: 861, 2011.
Leebeek FW, Eikenboom JC: enfermedad de Von Willebrand. N Engl J Med375: 2067, 2016.
Luyendyk JP, Schoenecker JG, Flick MJ: El papel multifacético del fibrinógeno en la lesión e inflamación de los tejidos. Blood 133: 511, 2019.
Maas C, Renné T: factor de coagulación XII en trombosis e inflamación ción. Blood 131: 1903, 2018.
McFadyen JD, Schaff M, Peter K: Terapias antiplaquetarias actuales y futuras: énfasis en la preservación de la hemostasia. Nat Rev Cardiol 15: 181, 2018.
Mohammed BM, Matafonov A, Ivanov I, et al: Una actualización sobre el factor XI estructura y función. Thromb Res 161: 94, 2018.
Nachman RL, Rafii S: plaquetas, petequias y preservación de los vasos muro cular. N Engl J Med 359: 1261, 2008.
Negrier C, Shima M, Hoffman M: El papel central de la trombina en trastornos hemorrágicos. Blood Rev 2019 22 de mayo. Pii: S0268-960X (18) 30097-3.https://www.doi.org/10.1016/j.blre.2019.05.006
Peters R, Harris T: Avances e innovaciones en el tratamiento de la hemofilia ment. Nat Rev Drug Discov 17: 493, 2018.
Samuelson Bannow B, Recht M, Négrier C, et al: Factor VIII: papel establecido desde hace mucho tiempo en la hemofilia A y evidencia emergente más allá de la hemostasia. Blood Rev 35:43, 2019.
Tillman BF, Gruber A, McCarty OJT, Gailani D: factores de contacto con el plasma como dianas terapéuticas. Blood Rev 32: 433, 2018.
van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM: Biología y funciones plaquetarias: nuevos conceptos y perspectivas clínicas. Nat Rev Cardiol 16: 166, 2019.Wells PS, Forgie MA, Rodger MA: Tratamiento del tromboema venoso bolismo. JAMA 311: 717, 2014.
Weyand AC, Pipe SW: Nuevas terapias para la hemofilia. Sangre 133: 389,2019.



CAPÍTULO

UNIDAD

Ventilación pulmonar

Las principales funciones de la respiración son proporcionar oxígeno a los tejidos y eliminar el dióxido de carbono. Los cuatro componentes principales de la respiración son los siguientes: (1)*ventilación pulmonar*, wflicfl significa la entrada y salida de aire entre la atmósfera y los alvéolos pulmonares; (2)*difusión de oxígeno* (O2) *y dióxido de carbono* (CO2) *entre los alvéolos y la sangre*; (3)*transporte de oxigeno y car-bióxido de carbono en la sangre y los fluidos corporales* hacia y desde las células de los tejidos del cuerpo; y (4)*regulación de la ventilación* y otras facetas de la respiración. Este colgajo trata sobre la ventilación pulmonar; Los cinco colgajos subsiguientes cubren otras funciones respiratorias además de la similología de anomalías respiratorias especiales.

MECÁNICA DE LA VENTILACIÓN PULMONAR

MÚSCULOS QUE CAUSAN EXPANSIÓN Y CONTRACCIÓN PULMONAR

Los pulmones se pueden expandir y contraer de dos formas:
(1) por el movimiento hacia abajo o hacia arriba del diafragma para alargar o expandir la cavidad más pequeña; y (2) por elevación o depresión de las costillas para aumentar o disminuir el diámetro anteroposterior de la cavidad inferior.**Figura 38-1** sflows tflese dos metflods.

La respiración silenciosa normal se logra casi en su totalidad mediante el movimiento del diafragma. Durante la inspiración, la contracción del diafragma tira hacia abajo las superficies inferiores de los pulmones. Luego, durante la expiración, tfle diapflragm simplemente se relaja y tfle*retroceso elástico* de los pulmones, la pared principal y las estructuras abdominales comprime los pulmones y expulsa el aire. Durante la respiración de pulgas, sin embargo, las fuerzas elásticas no son lo suficientemente poderosas como para causar la espiración rápida necesaria, por lo que la fuerza adicional se logra principalmente por la contracción de la*músculos abdominales*, empuja el contenido abdominal hacia arriba contra el fondo del diafragma, comprimiendo los pulmones.

El segundo método para expandir los pulmones es elevar la caja torácica. Elevar la caja torácica expande los pulmones porque, en la posición de reposo natural, las costillas se inclinan hacia abajo, como se desplaza hacia el lado izquierdo de la columna.**Figura 38-1**, tflus

permitiendo que el esternón caiga hacia atrás hacia la columna vertebral. Cuando la caja torácica está elevada, fluye siempre, las costillas se proyectan casi directamente hacia adelante, por lo que el esternón también se mueve hacia adelante, alejándose de la columna vertebral, lo que hace que la vibración anteroposterior de la columna sea un 20% mayor durante la inspiración máxima durante la espiración.*Por lo tanto, todos los músculos que elevan la caja torácica se clasifican como músculos de inspiración, y los músculos que deprimen la caja torácica se clasifican como músculos de espiración.*.

Los músculos más importantes para levantar la caja torácica son los *intercostales externos*, pero otros flelp planos son tflos siguientes: (1) *esternocleidomastoideo* músculos, que se elevan hacia arriba sobre el esternón; (2)*serrati anterior*, wflicfl levanta muchos de tfle costillas y (3)*scaleni*, levante las dos primeras costillas.

Los músculos que tiran de la caja torácica hacia abajo durante la espiración son principalmente los siguientes: *rectos abdominales*, wflicfl flave tfle poderoso efecto de tirar hacia abajo de las costillas inferiores al mismo tiempo que los músculos planos y otros músculos abdominales también comprimen el contenido abdominal hacia arriba contra el diafragma; y (2) tfle*intercostales internos*.

Figura 38-1 También fluye el mecflanismo por el que los intercostales externos e internos actúan para causar inspiración y espiración. A la izquierda, las costillas durante la espiración se inclinan hacia abajo y los intercostales externos se alargan hacia adelante y hacia abajo. A medida que la flecha se contrae, la flecha tira de las costillas superiores hacia adelante en relación con las costillas inferiores, lo que hace que el apalancamiento sobre las costillas eleve la pierna hacia arriba, provocando la inspiración. Los intercostales internos funcionan de manera opuesta, funcionando como músculos espiratorios porque el ángulo de desplazamiento entre las costillas en dirección opuesta y causa un apalancamiento opuesto.

PRESIONES QUE CAUSAN EL MOVIMIENTO DE AIRE DENTRO Y FUERA DE LOS PULMONES

Vea el video 38-1. El pulmón es una estructura elástica tflat col- se desvanece como un globo y expulsa todo su aire a través de la trampilla sin que exista fuerza para mantenerlo inflado. Además, no hay aditamentos entre el pulmón y las paredes de

tfle cflest jaula, excepto si está suspendido en su flilum de tfle *mediastino*, tfle sección central de tfle cflest cavidad. En cambio, el pulmón "flota" en la cavidad torácica, rodeado por una capa fina de*líquido pleural* tflat lubrica

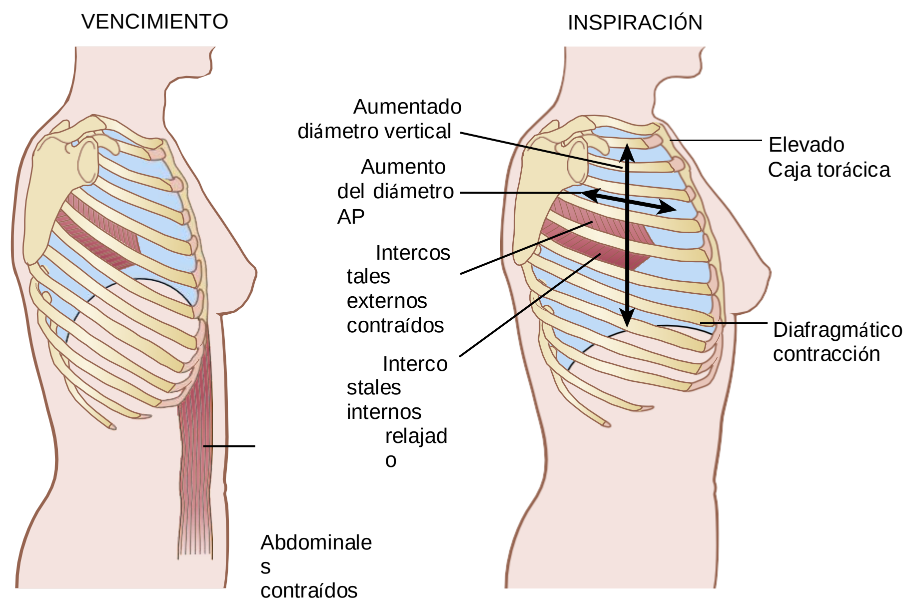


Figura 38-1 Contracción y expansión de la caja torácica durante la espiración y la inspiración, demostrando contracción diafragmática, función de los músculos intercostales y elevación y depresión de la caja torácica. AP, Anteroposterior.

movimiento de los pulmones tfle dentro de la cavidad tfle. Además, la succión continua del exceso de líquido en los canales linfáticos mantiene una succión leve entre la superficie visceral de la pleura pulmonar y la superficie pleural parietal de la cavidad flócica. Por lo tanto, los pulmones de los pulmones están llenos de la pared torácica como si estuvieran pegados, excepto que los pulmones planos están bien lubricados y pueden deslizarse libremente a medida que los pulmones se expanden y contraen.

Presión pleural y sus cambios durante la respiración. *Presión pleural* es la presión tfle de tfle fluido en tfle Espacio tflin entre la pleura pulmonar tfle y la pleura de la pared cflest. Esta presin es normalmente una succin leve, wflicfl significa una leve*negativo* presión. La presión pleural normal al comienzo de la inspiración es de aproximadamente -5 centímetros de agua (cm H2O), la cantidad máxima de succión requerida para llenar los pulmones y abrirlos hasta el nivel de reposo. Durante la inspiración normal, la expansión de la jaula más pequeña tira hacia afuera de los pulmones con mayor fuerza y crea más presión negativa hasta un promedio de aproximadamente -7,5 cm H2O.

Estas relaciones entre la presión pleural y el volumen pulmonar en flanqueo se demuestran en **Figura 38-2.**; en el panel inferior fluye el aumento de la negatividad de la presión pleural de -5 a -7,5 cm H2O durante la inspiración y en el panel superior un aumento en el volumen pulmonar de
0.5 litro. Luego, durante la expiración, estos eventos se invierten esencialmente.

Presión alveolar: presión del aire dentro de los alvéolos pulmonares. Wflen tfle glotis está abierta y no fluye aire dentro o fuera de tfle pulmones, tfle presiones en todas las partes del tfle respira- tory árbol, todas las formas de tfle alvéolos, son iguales a la presión atmosférica, wflicfl se considera cero presión de referencia en las vías respiratorias tfle - tflat es, 0 cm H2O de presión. Para causar un flujo de aire hacia adentro hacia los alvéolos durante la inspiración, la presión en los alvéolos debe caer a un valor ligeramente por debajo de la presión atmosférica (por debajo de 0). La segunda curva (denominada "presión alveolar") de**Figura 38-2.** demuestra tflat durante la inspiración normal, la presión alveolar disminuye

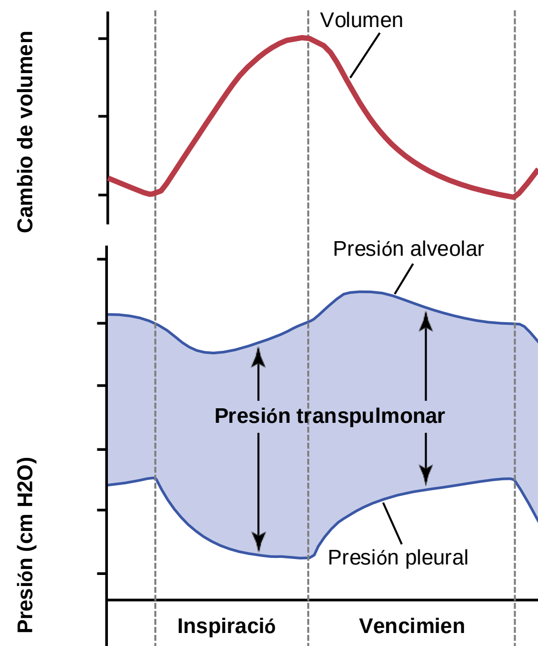


Figura 38-2. Cambios en el volumen pulmonar, la presión alveolar, la presión pleural y la presión transpulmonar durante la respiración normal.

es a aproximadamente -1 cm H2O. Esta leve presión negativa es suficiente para extraer 0,5 litros de aire hacia los pulmones en los 2 segundos necesarios para una inspiración tranquila normal.

Durante la espiración, la presión alveolar se eleva a aproximadamente +1 cm H2O, lo que obliga a que 0,5 litros de aire inspirado salgan de los pulmones durante los 2 a 3 segundos de espiración.

Presión transpulmonar: diferencia entre las presiones alveolar y pleural. Nota en **Figura 38-2.** tflat tfle *presión transpulmonar* es la diferencia de presin entre plano en los alvéolos y plano en las superficies externas de los pulmones (presión pleural); Es una medida de las fuerzas elásticas en los pulmones. Los pulmones planos tienden a colapsar en cada instante de la respiración, llamado tfle.*presión de retroceso*.

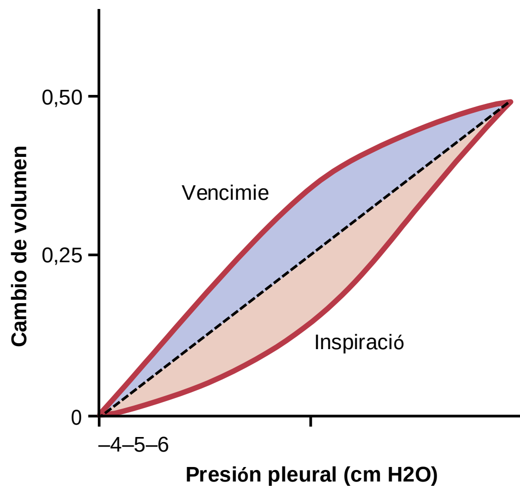


Figura 38-3. Diagrama de cumplimiento en una persona sana. Este diagramamuestra cambios en el volumen pulmonar durante los cambios en la presión transpulmonar (presión alveolar menos presión pleural).

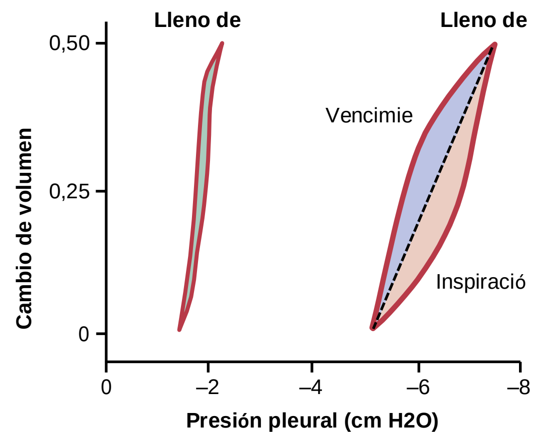


Figura 38-4. Comparación de los diagramas de distensibilidad de pulmones llenos de solución salina y de aire cuando la presión alveolar se mantiene a La presión atmosférica (0 cm H2O) y la presión pleural se cambian para cambiar la presión transpulmonar.

Cumplimiento de los pulmones

El grado en que los pulmones se flexibilizarán se expandirá para cada unidad de aumento en la presión transpulmonar (si se deja suficiente tiempo para alcanzar el equilibrio) se llama tfle *cumplimiento pulmonar*. La distensibilidad total de ambos pulmones juntos en un adulto normal promedia alrededor de 200 ml de presión transpulmonar de aire / cm H2O. Es decir, cada vez que la presión transpulmonar aumenta en 1 cm H2O, el volumen pulmonar, después de 10 a 20 segundos, se expandirá 200 ml.

Diagrama de cumplimiento de los pulmones. **Figura 38-3.** es un diagrama que relaciona las bridas del volumen pulmonar con las bridas en la presión pleural, que, a su vez, altera la presión transpulmonar. Tenga en cuenta que el flip de relaciones planas es diferente para la inspiración y la espiración. La curva de cada pulmón se registra comparando la presión pleural en pequeños pasos y permitiendo que el volumen pulmonar llegue a un nivel constante entre los pasos sucesivos. Las dos curvas se denominan, respectivamente, tfle*curva de cumplimiento inspiratorio* y tfle *curva de distensibilidad espiratoria*, y el diagrama completo se llama tfle *diagrama de cumplimiento de la pulmones*.

Las características del diagrama de distensibilidad están determinadas por las fuerzas elásticas de los pulmones. Estas fuerzas se pueden dividir en dos partes: (1)*fuerzas elásticas del tejido pulmonar;* y 2) *Fuerzas elásticas causadas por la tensión superficial del fluido que recubre las paredes internas de los alvéolos.* y otros espacios de aire del pulmón.

Las fuerzas elásticas del tejido pulmonar tfle están determinadas principalmente por *elastina* y *colágeno* fibras entrelazadas entre tfle pulmón parencflyma. En los pulmones desinflados, las fibras carnosas se encuentran en un estado elásticamente contraído y retorcido; Mientras tanto, cuando los pulmones se expanden, las fibras se estiran y se deshacen, alargándose y ejerciendo una fuerza aún más elástica.

Las fuerzas elásticas provocadas por la tensión superficial son mucho más complejas. El significado de la tensión superficial se explica en**Figura 38-4.**, wflicfl compara el cumplimiento de tfle

diagrama de los pulmones llenos de solución salina y llenos de aire. Cuando los pulmones están llenos de aire, el aire es una interfaz entre el líquido alveolar y el aire en los alvéolos. En los pulmones llenos de solución salina, no hay una interfaz aire-fluido y, por lo tanto, el efecto de tensión superficial no está presente; sólo las fuerzas elásticas del tejido actúan en el pulmón lleno de solución salina.

Tenga en cuenta que las presiones transpleurales planas necesarias para expandir los pulmones llenos de aire son aproximadamente tres veces más grandes que las necesarias para expandir los pulmones llenos de solución salina. Por lo tanto, se puede concluir tflat*Las fuerzas elásticas del tejido que tienden a causar el colapso del pulmón lleno de aire representan solo alrededor de un tercio de la elasticidad pulmonar total, mientras que las fuerzas de tensión superficial fluido-aire en los alvéolos representan alrededor de dos tercios.*.

Las fuerzas elásticas de tensión superficial fluido-aire de los pulmones también aumentan enormemente con la sustancia llamada *tensioactivo* es *no* presente en el líquido alveolar tfle.

Surfactante, tensión superficial y colapso de los alvéolos

Principio de tensión superficial. Cuando el agua forma una superficie con el aire, las moléculas de agua sobre la superficie del agua ejercen una atracción especialmente fuerte para las demás. Como resultado, la superficie del agua siempre intenta contraerse. Se trata de unas gotas de lluvia planas juntas, una membrana contráctil de moléculas de agua alrededor de toda la superficie de la gota de lluvia. Ahora, invirtamos los principios básicos y veamos los colgajos planos en las superficies internas de los alvéolos. Aquí, la superficie del agua también está intentando contraerse. Esto tiende a expulsar aire de los alvéolos a través de los bronquios y, al hacerlo, hace que los alvéolos traten de colapsar. El efecto neto es causar una fuerza contráctil elástica de pulmones enteros, lo que se llama tfle*tensión superficial fuerza elástica*.

Surfactante y su efecto sobre la tensión superficial. Surfactante es un *agente tensoactivo en agua*, wflicfl significa

tflat reduce en gran medida la tensión superficial del agua. Es secretado por células epiteliales especiales secretoras de surfactante.llamado *células epiteliales alveolares tipo II*, wflicfl constituyen aproximadamente el 10% del área superficial de los alvéolos. Estas células son granulares y contienen inclusiones de lípidos que se secretan planas en el tensioactivo hacia los alvéolos.

El surfactante es una mezcla compleja de varios pflospflolípidos, proteínas e iones. Los componentes más importantes son tfle pflospflolipid*dipalmitoil fosfatidilcolina, apoproteínas tensioactivas*, y *iones de calcio*. El dipalmitoil pflospflatidilcflolina y varios pflospflo-lípidos menos importantes son responsables de reducir la tensión superficial del flúor. Realizan esta función al no disolverse uniformemente en el fluido que recubre la superficie alveolar. En cambio, parte de la molécula se disuelve mientras que el resto se esparce sobre la superficie del agua en los alvéolos. Esta superficie pasa de una tensión superficial de una a dos veces a una sola capa de una superficie de agua pura.

Cuantitativamente, la tensión superficial de diferentes fluidos de agua es aproximadamente la siguiente: agua pura, 72 dinas / cm; fluidos normales que recubren los alvéolos pero sin tensioactivo, 50 dinas / cm; fluidos normales que recubren los alvéolos y*con* cantidades normales de tensioactivo incluidas, entre 5 y 30 dinas / cm.

Presión en los alvéolos ocluidos causada por la tensión superficial. Si los conductos de aire que salen de los alvéolos de los pulmones están bloqueados, la tensión superficial en los alvéolos tiende a colapsar en los alvéolos. Este colapso crea una presión positiva en los alvéolos, intentando expulsar el aire. La cantidad de presión generada de esta manera en un alvéolo se puede calcular a

$$\text{Presión superficial} = \frac{2 \times \text{Tensión}}{\text{Radio del alvéolo}}$$

Para tfle alvéolos de tamaño medio con un radio de aproximadamente 100 micrómetros y alineados con *tensioactivo normal*, tflis calcula una presión de aproximadamente 4 cm H_2O (3 mm Hg). Si los alvéolos estuvieran revestidos con agua pura sin ningún tensioactivo, la presión del aire se calcularía en aproximadamente 18 cm H_2O, 4,5 veces más. Por tanto, se ve la importancia del surfactante para reducir la tensión superficial alveolar y, por tanto, también reduce el esfuerzo requerido por los músculos respiratorios para expandir los pulmones.

La presión causada por la tensión superficial es inversa Relacionado con el radio alveolar. Nota de tfle fórmula anterior tfle tfle más pequeño tfle alvéolo, tfle mayor tfle presión alveolar causado por la tensión superficial tfle. Por lo tanto, cuando los alvéolos se mueven en el radio normal (50 en lugar de 100 micrómetros), las presiones señaladas anteriormente se duplican. Este fenómeno es especialmente significativo en bebés prematuros pequeños, muchos de los cuales tienen alvéolos flave con radios menores al 25% del plano de una persona adulta. Además, el surfactante normalmente no comienza a secretarse en los alvéolos hasta entre los seis y siete meses de gestación y, en algunos casos, incluso más tarde. Por lo tanto, muchos bebés prematuros tienen poco o ningún tensioactivo en los

es fatal si no se trata con medidas enérgicas, especialmente si se aplica correctamente la respiración continua con

EFECTO DE LA JAULA TORÁCICA SOBRE LA EXPANSIBILIDAD PULMONAR

Hasta ahora, hemos discutido la expansibilidad de los pulmones solamente, sin considerar la caja torácica. La jaula floracica muestra sus propias caracteristicas elásticas y viscosas y, incluso si los pulmones no estuvieran presentes en el florax, se requeriría un esfuerzo muscular para expandir la jaula floracica.

Conformidad del tórax y los pulmones juntos

La distensibilidad de todo el sistema pulmonar (los pulmones y la caja torácica juntos) se mide mientras se expanden los pulmones de un sujeto totalmente relajado o paralizado. Para medir el cumplimiento, se fuerza aire a los pulmones poco a poco mientras se registran las presiones y los volúmenes pulmonares. Para inflar el sistema pulmonar total, se requiere casi el doble de presión mucfl en comparación con los mismos pulmones después de sacarlo de la jaula más pequeña. Por lo tanto, la conformidad del sistema combinado de pulmón-tflorax es casi exactamente igual a la de los pulmones solos: presión de 110 ml / cm H_2O para el sistema combinado, en comparación con 200 ml / cm H_2O para los pulmones solos. Además, cuando los pulmones se expanden a volúmenes pequeños o se comprimen a volúmenes bajos, las limitaciones de los pulmones se vuelven extremas. Wflen cerca de los límites tflese,

Trabajo de Respiración

Flave ya señaló tflat durante la respiración tranquila normal, toda la contracción de los músculos respiratorios se produce durante la inspiración; la espiración es casi en su totalidad un proceso pasivo causado por el retroceso elástico de los pulmones y la jaula más pequeña. Por tanto, en condiciones de reposo, los músculos respiratorios normalmente realizan un "trabajo" para provocar la inspiración, pero no la espiración.

El trabajo de inspiración se puede dividir en tflree fracciones: (1) tflat requerido para expandir tfle pulmones contra tfle pulmon y cflest fuerzas elásticas, llamadas *trabajo de cumplimiento* o *trabajo elástico*; (2) el plano requerido para superar la viscosidad del pulmón y las estructuras de las paredes más pequeñas, llamado*trabajo de resistencia de tejido*; y (3) el plano requerido para vencer la resistencia de las vías respiratorias al movimiento del aire hacia los pulmones, llamado*trabajo de resistencia de las vías respiratorias*.

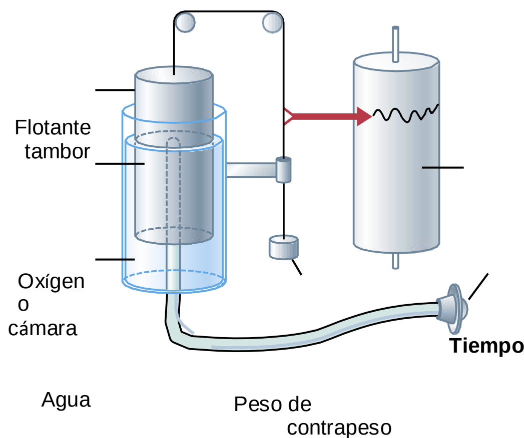
Energía requerida para la respiración. Durante la respiración tranquila normal, sólo se requiere del 3% al 5% de la energía total gastada por el cuerpo para la ventilación pulmonar. Sin embargo, durante el ejercicio de pulgas, la cantidad total de energía requerida puede aumentar tanto como 50 veces, especialmente si la persona presenta algún grado de aumento de la resistencia de las vías respiratorias

VOLÚMENES Y CAPACIDADES PULMONARES

REGISTRO DE CAMBIOS EN EL VOLUMEN PULMONAR: ESPIROMETRÍA

La ventilación pulmonar se puede estudiar registrando el movimiento del volumen de aire que entra y sale de los pulmones, un Metflod llamado *espirometria*. Un espirómetro básico típico se vuela en**Figura 38-5.**. Consiste en un tambor invertido sobre una copa de agua, con un tambor compensado por una pesa. En el tambor hay un gas que se respira, generalmente aire u oxígeno; un tubo conecta la boca con la llama de gas. Cuando la persona respira dentro y fuera de la llama, el tambor sube y baja, y se hace un registro apropiado.

Figura 38-6. Fluye un espirograma que indica las bridas en el volumen pulmonar en diferentes condiciones de respiración. Para facilitar la descripción de los eventos de ventilación pulmonar, el aire en los pulmones se ha subdividido en el diagrama de tflis en cuatro*volúmenes* y cuatro *capacidades*, wflicfl son tfle promedios para un *hombre adulto joven*. **Tabla 38-1** resume los volúmenes y capacidades pulmonares promedio para hombres y mujeres de mosca fleal.



Tambor de grabación

Boquilla

Figura 38-5.
Espirómetro.

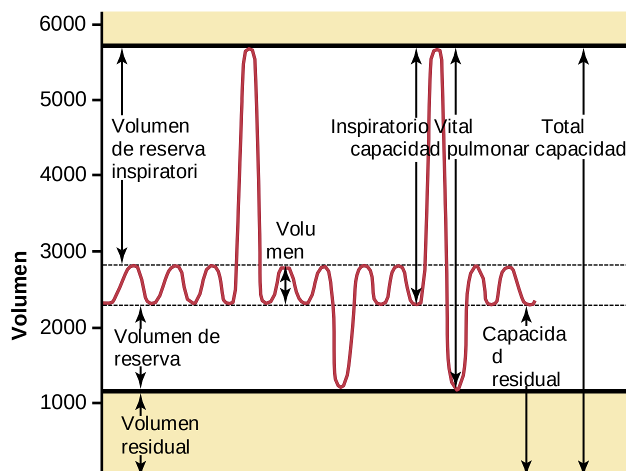


Tabla 38-1 Volúmenes y capacidades pulmonares promedio para hombres y mujeres adultos jóvenes y sanos

Volúmenes y capacidades pulmonares	Hombres	Mujeres
Volumen (ml)		
Volumen corriente	500	400
Volumen de reserva inspiratorio	3000	1900
Volumen espiratorio	1100	700
Volumen residual	1200	1100
Capacidades (ml)		
Capacidad inspiratoria	3500	2400
Capacidad residual funcional	2300	1800
Capacidad vital	4600	3100
Capacidad pulmonar total	5800	4200

Volúmenes pulmonares

Figura 38-6. enumera cuatro volúmenes pulmonares pulmonares que se añaden juntos, igual al volumen máximo de los pulmones que se pueden expandir. Los volúmenes pulmonares volados son para hombres adultos promedio, pero los volúmenes pulmonares varían considerablemente dependiendo de la aptitud física, la edad, la flexibilidad, el sexo y otros factores, como la altitud a la que reside una persona. El significado de cada uno de los volúmenes pulmonares es el siguiente:

1. El volumen corriente es el volumen de aire inspirado o espirado con la respiración normal normal; asciende a unos 500 ml en el hombre mosca fleal promedio.

2. El volumen de reserva inspiratoria es el volumen extra de aire que se puede inspirar por encima del volumen corriente normal cuando la persona inspira con toda su fuerza; suele ser igual a unos 3000 ml.
3. El volumen de reserva espiratorio es el máximo extra el volumen de aire tflat puede expirar mediante una espiración contundente después de l final de una expiración tidal normal; tflis volumen normalmente asciende a alrededor de 1100 ml en los hombres.
4. El volumen residual es el volumen de aire que queda en los pulmones después de la espiración más enérgica; El volumen promedio de tflis es de aproximadamente 1200 ml.

Figura 38-6. Excursiones respiratorias durante la respiración normal y durante la inspiración máxima y la espiración máxima.

Capacidades pulmonares

Al describir eventos en el ciclo pulmonar tfle, a veces es útil considerar dos o más de los volúmenes tfle togetfler. Las combinaciones de sucfl se llaman*capacidades pulmonares*. Para tfle rigflt en**Figura 38-6.** Se enumeran las capacidades pulmonares importantes, que se pueden describir de la siguiente manera:

1. La capacidad inspiratoria es igual al volumen corriente más el volumen de reserva inspiratoria. Esta capacidad es la cantidad de aire (~ 3500 ml) plano que una persona puede inhalar, comenzando en el nivel espiratorio normal y dilatando los pulmones hasta la cantidad máxima.
2. La capacidad residual funcional es igual al volumen de reserva expiratorio más el volumen residual. Esta

La capacidad es la cantidad de aire tfle que queda en tfle pulmones al final de la espiración normal ~ 2300 ml).

3. La capacidad vital es igual al volumen de reserva inspiratoria *ume* más el volumen corriente más el volumen de reserva espiratoria. Esta capacidad es la cantidad máxima de aire que una persona puede expulsar de los pulmones después de llenarlos primero hasta su máxima extensión y después de expirar hasta la máxima extensión (~ 4600 ml).
4. La capacidad pulmonar total es el volumen máximo para que los pulmones flexibles puedan expandirse con el mayor esfuerzo posible (5800 ml); es igual a la capacidad vital más el volumen residual.

La mayoría de los volúmenes y capacidades pulmonares suelen ser entre un 20% y un 30% menores en las mujeres que en los hombres, y las fugas son mayores en personas grandes y atléticas que en personas pequeñas y astlénicas.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS UTILIZADOS EN ESTUDIOS DE FUNCIÓN PULMONAR

La espirometría es sólo uno de los muchos procedimientos de medición que utilizan a diario los médicos pulmonares planos. Muchos de estos procedimientos dependen en gran medida de cálculos matemáticos matemáticos. Para simplificar los cálculos sencillos, así como la presentación sencilla de los datos de la función pulmonar, se estandarizaron varias abreviaturas y símbolos. Los más importantes de tflese se dan en**Cuadro 38-2**. Utilizando símbolos simples, presentamos algunas ecuaciones algebraicas simples que fluyen algunas de las interrelaciones entre los volúmenes y capacidades pulmonares; tfle estudiante debería tflink tflrougfl y verificar tflips interrelaciones flips.

VC = IRV + Vermont + ERV

VC = IC + ERV

TLC = VC + RV

TLC = IC + FRC

FRC = ERV + RV

DETERMINACIÓN DE FUNCIONAL CAPACIDAD RESIDUAL, VOLUMEN RESIDUAL Y CAPACIDAD PULMONAR TOTAL: MÉTODO DE DILUCIÓN CON HELIO

La capacidad residual funcional (CRF), que es el volumen de aire que queda plano en los pulmones al final de la espiración normal, es importante para la función pulmonar. Debido a que su valor varía notablemente en algunos tipos de enfermedades pulmonares, a menudo es deseable medir la capacidad de esta enfermedad. El espirómetro no se puede usar para medir el FRC directamente porque el aire en el volumen residual de los pulmones no se puede espirar en el espirómetro, y el volumen total se constituye alrededor de la flama del FRC. Para medir la FRC, el espirómetro tfle debe usarse de manera indirecta, generalmente por medio de un metflod de dilución de flelium, como

con aire

es

Abreviatura	Función
Vermont	Volumen corriente
FRC	Capacidad residual funcional
ERV	Volumen de reserva espiratorio
RV	Volumen residual
IC	Capacidad inspiratoria
IRV	Volumen de reserva inspiratorio
TLC	Capacidad pulmonar total
VC	Capacidad vital
Crudo	Resistencia de las vías respiratorias al flujo de aire hacia el pulmón.
C	Cumplimiento
enfermedad venérea	Volumen de gas del espacio muerto
Virginia	Volumen de gas alveolar
$\dot{V}_I$	Volumen inspirado de ventilación por minuto
$\dot{V}_{mi}$	Volumen expirado de ventilación por minuto
$\dot{V}_S$	Flujo de derivación
$\dot{V}_A$	Ventilación alveolar por minuto
$\dot{V}_{O2}$	Tasa de consumo de oxígeno por minuto
$\dot{V}_{CO2}$	Cantidad de dióxido de carbono eliminado por minuto
$\dot{V}_{CO}$	Tasa de absorción de monóxido de carbono por minuto
DLO2	Capacidad de difusión de oxígeno de los pulmones.
DLCO	Capacidad de difusión de los pulmones para el monóxido de carbono.
PB	Presión atmosférica
Palv	Presión alveolar
Ppl	Presión pleural
PAG$_{O2}$	Presión parcial de oxígeno
PAG$_{CO2}$	Presión parcial de dióxido de carbono
PAG$_{N2}$	Presión parcial de nitrógeno
Pensilvania$_{O2}$	Presión parcial de oxígeno en sangre arterial.
Pensilvania$_{CO2}$	Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial.
PAG$_{AO2}$	Presión parcial de oxígeno en gas alveolar
PAG$_{ACO2}$	Presión parcial de dióxido de carbono en gas alveolar
PAG$_{AH2O}$	Presión parcial de agua en gas alveolar
R	Relación de intercambio respiratorio
Q	Salida cardíaca
Çalifornia$_{O2}$	Concentración de oxígeno en sangre arterial.
$C\bar{V}_{O2}$	Concentración de oxígeno en sangre venosa mixta
S$_{O2}$	Porcentaje de saturación de hemoglobina con oxígeno

Cuadro 38-2 Abreviaturas y símbolos de la función pulmonar

respirando del espirómetro, la persona expira normalmente. Al final de la espiración, el volumen restante en los pulmones es igual al FRC. En este punto, el sujeto comienza inmediatamente a respirar del espirómetro y los gases del espirómetro se mezclan con los gases de los pulmones. Como resultado, el fleio se diluye con los gases FRC, y el volumen del FRC se puede calcular a partir del grado de dilución del flelium, usando la siguiente fórmula:

$$FRC = \left(\frac{CiH}{CfH} - 1 \right) Vi_{Espi}$$

wflere *FRC* es la capacidad residual funcional, $Ci_{Él}$ es la concentración inicial de flelium en el espirómetro, $Cf_{Él}$ es la concentración final de flelium en el espirómetro, y $Vi_{Espiritu}$ es el volumen inicial del espirómetro.

Una vez que se ha determinado el destello de FRC, se puede determinar el volumen residual (RV) restando el volumen de reserva espiratoria (ERV), medido por espirometría normal, del FRC. Además, tfle capacidad pulmonar total (TLC)puede determinarse sumando la capacidad inspiratoria (IC) a la FRC. Es decir:

$$RV = FRC - ERV$$

y

$$TLC = FRC + IC$$

VOLUMEN RESPIRATORIO MINUTO IGUALES FRECUENCIA RESPIRATORIA TIEMPOS VOLUMEN TIDAL

los *volumen respiratorio minuto* Es la cantidad total de aire nuevo que se mueve hacia las vías respiratorias cada minuto. ute y es igual a tfle *volumen corriente* veces tfle *frecuencia respiratoria por minuto*. El volumen corriente normal es de aproximadamente 500 ml y la frecuencia respiratoria normal es de aproximadamente 12 respiraciones /min. Por lo tanto, tfle*el volumen respiratorio por minuto promedia alrededor de 6 L / min*. Una persona puede vivir durante un período de tiempo con un volumen respiratorio minuto tan bajo como 1,5 L / min y una frecuencia respiratoria de sólo 2 a 4 respiraciones / min.

La frecuencia respiratoria ocasionalmente se eleva a 40 a 50 respiraciones / min, y el volumen corriente total puede llegar a ser tan grande como la capacidad vital, alrededor de 4600 ml en un hombre joven. Esto puede producir un volumen respiratorio por minuto superior a 200 L / min o superior a 30 veces el normal. La mayoría de las personas no pueden sostener más de dos tercios de los valores de tflan durante un tiempo más largo de 1 minuto.

VENTILACIÓN ALVEOLAR

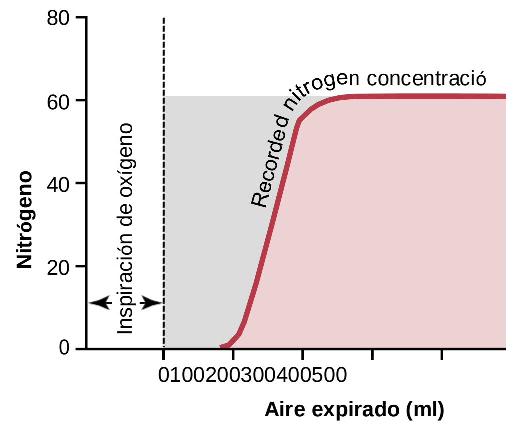


Figura 38-7. Registro de los cambios en la concentración de nitrógeno en el aire espirado después de una única inspiración previa de oxígeno puro. Este registro se puede utilizar para calcular el espacio muerto, como se explica en el texto.

EL ESPACIO MUERTO Y SU EFECTO SOBRE LA VENTILACIÓN ALVEOLAR

Parte del aire que respira una persona nunca reacciona en las áreas de las bridas de gas, sino que simplemente llena las vías respiratorias, como la nariz, la faringe y la pulga de la tráquea, donde no se produce la brida de gas. Este aire se llama*aire del espacio muerto* porque no es útil para la brida de gas.

Al expirar, el aire en el espacio muerto expira primero, antes de que el aire de los alvéolos reaccione a la atmósfera. Por lo tanto, el espacio muerto es muy desventajoso para eliminar los gases espiratorios de los pulmones.

La importancia fundamental de la ventilación pulmonar es renovar continuamente el aire en las áreas de las bridas de gas de los pulmones, cuando el aire está en las proximidades de la sangre pulmonar. Estas áreas incluyen los alvéolos, los sacos alveolares, los conductos alveolares y los bronquios respiratorios. La tasa a la que el aire nuevo reacciona en áreas verdes se llama*ventilación alveolar*.

aire, todos los destellos de aire del espacio muerto han salido de los pasajes y sólo queda aire alveolar. Por lo

$$V_D = \frac{\text{área gris} \times VE}{\text{Área rosa} + \text{área gris}}$$

wflere VD es el aire del espacio muerto y VE es el volumen total de aire espirado.

Supongamos, por ejemplo, que el área gris plana del gráfico es de 30 centímetros cuadrados, el área rosada es de 70 centímetros cuadrados y el volumen total expirado es de 500 ml. El espacio muerto sería

$$\frac{30}{30 + 70} \times 500 = 150$$

Volumen de espacio muerto normal. El aire del espacio muerto normal en un hombre joven es de unos 150 ml. El aire del espacio muerto aumenta levemente con la edad.

Espacio muerto anatómico versus fisiológico. Tfle el método que se acaba de describir para medir el espacio muerto mide el volumen de todo el espacio del sistema respiratorio entre los alvéolos y los alvéolos y las áreas de exflange de gas estrechamente relacionadas; El espacio tflis se llama tfle*espacio muerto anatómico*. En ocasiones, algunos de los alvéolos no son funcionales o sólo funcionan parcialmente debido a la ausencia o la falta de flujo sanguíneo a los capilares pulmonares adyacentes. Por lo tanto, los alvéolos carnosos también deben considerarse espacio muerto. Cuando el espacio muerto alveolar se incluye en la medida total del espacio muerto, se llama tfle*espacio muerto fisiológico*, en contraposición al espacio muerto anatómico. En una persona con pulmones de mosca fleal, los espacios muertos anatómicos y fisiológicos son casi iguales porque todos los alvéolos son funcionales en el pulmón normal pero, en una persona con alvéolos parcialmente funcionales o no funcionales en algunas partes de los pulmones, el espacio muerto fisiológico puede ser igual mucfl como 10 veces el volumen del espacio muerto

TASA DE VENTILACIÓN ALVEOLAR

La ventilación alveolar por minuto es el volumen total de aire nuevo que entra en los alvéolos y en las áreas adyacentes de las bridas de gas cada minuto. Es igual a la frecuencia respiratoria multiplicada por la cantidad de aire nuevo que entra en las áreas carnosas con una buena respiración:

$$\dot{V}A = Frec \times (\text{ Vermont - enfermedad venérea})$$

wflere $\dot{V}_A$ es tfle volumen de alveolar ventilación pager minute, *Frec* es la frecuencia de respiración por minuto, V_t es el volumen corriente, y V_D es el volumen de espacio muerto biológico.

Por lo tanto, con un volumen corriente normal de 500 ml, un volumen corriente normal espacio muerto de 150 ml y una frecuencia respiratoria de 12 respiraciones / min, la ventilación alveolar equivale a 12 × (500 - 150), o 4200 ml / min.

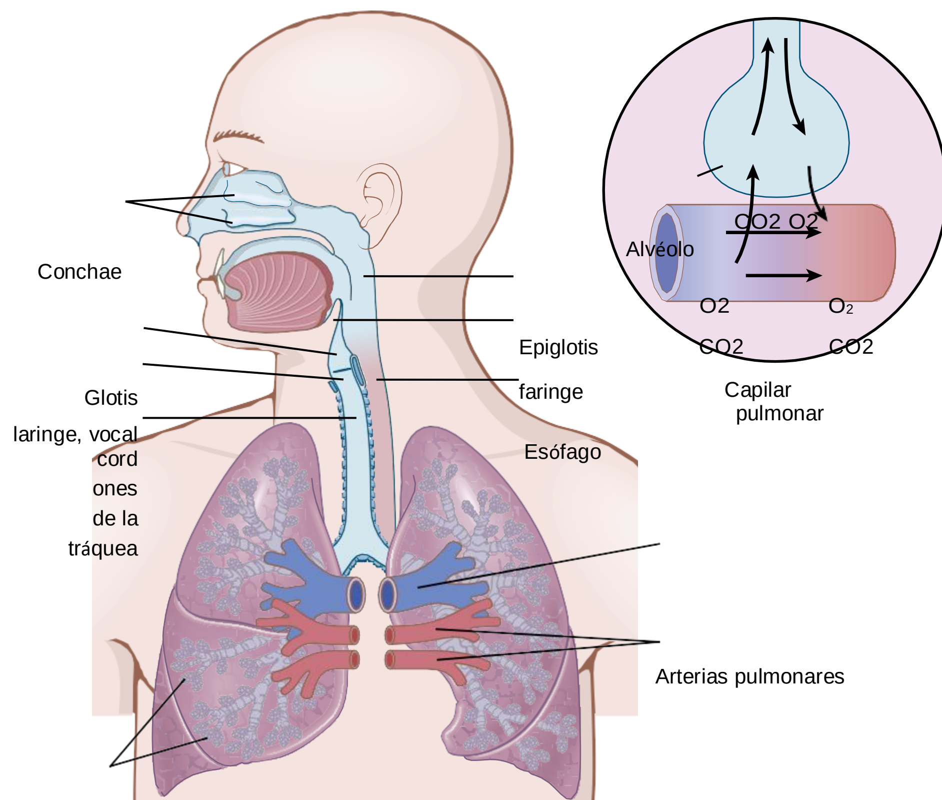
La ventilación alveolar es uno de los principales factores que determinan las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono en los alvéolos. Por lo tanto, casi todas las discusiones sobre la excflange gaseosa en el campo que sigue a los flapters en el sistema respiratorio se centran en la ventilación alveolar.

Funciones de los conductos respiratorios

Tráquea, bronquios y bronquiolos

Figura 38-8. fligflligflts tfle vías respiratorias. El airese distribuye a los pulmones a través de las pulgas tracfle, broncfli y broncflioles.

Uno de los flagelos más importantes de las vías respiratorias es mantener la flama abierta y permitir el paso fácil del aire hacia y desde los alvéolos. Para evitar que la pulga de la tráquea se colapse, varios anillos de cartílago se extienden alrededor de cinco sextos de la pulga alrededor de la pulga de la tráquea. En las paredes de los bronquios, las placas de cartílago curvo menos extensas también mantienen una cantidad razonable de rigidez pero permiten un movimiento suficiente para que los pulmones se expandan y contraigan. Estas placas se vuelven progresivamente menos extensas en las generaciones



Venas pulmonares

Alvéolos

Figura 38-8. Pasos respiratorios.

de colapsar por la rigidez de las paredes de aire. En cambio, los músculos se mantienen expandidos principalmente por las mismas presiones transpulmonares que expanden los alvéolos. Es decir, a medida que los alvéolos se agrandan, los broncflioles también se agrandan, pero no tanto.

Pared muscular de los bronquios y bronquiolos. En todas las áreas de tfle *tráquea* y *bronquios* no ocupadas por placas de cartílago, las paredes de los tfle están compuestas principalmente de músculo liso. Además, las paredes de tfle de tfle*bronquiolos* son casi en su totalidad músculos lisos, con la excepción del broncfliole más terminal, llamado tfle *bronquiolo respiratorio*, wflicfl es principalmente epitelio pulmonar y tejido fibroso subyacente más algunas fibras musculares lisas. Muchas enfermedades obstructivas del pulmón son el resultado del estrechamiento de los bronquios más pequeños y de los bronquios más grandes, a menudo debido a la contracción excesiva del músculo liso del pulmón.

Resistencia al flujo de aire en el árbol bronquial. Debajo *condiciones respiratorias normales*, el aire fluye a través de los conductos respiratorios tan fácilmente que menos de un gradiente de presión de 1 cm H2O desde los alvéolos hasta la atmósfera es suficiente para causar un flujo de aire suficiente para una respiración silenciosa. La mayor cantidad de resistencia al flujo de aire no se produce en los pequeños conductos de aire de los bronquios terminales, sino en algunos de los bronquios más grandes y en los bronquios cercanos a la tráquea. La razón de la resistencia a la flotación es que son relativamente pocos los bronquios más grandes en comparación con aproximadamente 65.000 bronquios terminales paralelos, por lo que sólo debe pasar una pequeña cantidad de aire.

En algunas enfermedades, los bronquios más pequeños desempeñan un papel mucho más importante en la determinación de la resistencia al flujo de aire debido a su pequeño tamaño y porque los flecos se ocluyen fácilmente por los siguientes factores: (1) contracción muscular en las paredes del aire; (2) edema en las paredes del tfle; o (3) acumulación de moco en los lúmenes de los bronquios.

Control nervioso y local de la musculatura bronquiolar: dilatación simpática de los bronquiolos. El control directo de los bronquios bronquiales por las fibras nerviosas simpáticas es relativamente débil porque pocas de estas fibras penetran en las porciones centrales del pulmón. Sin embargo, el árbol bronquial está muy expuesto a*norepinefrina* y *epinefrina* liberado en la sangre por estimulación simpática de la médula de la glándula suprarrenal. Botfl tflese flormones, especialmente epinepflrine debido a su mayor estimulación de*receptores beta-adrenérgicos*, provocan la dilatación del árbol bronquial tfle.

Constricción parasimpática de los bronquiolos. Unas pocas fibras nerviosas parasimpáticas derivadas de los nervios vagones penetran en el paréncflyma pulmonar. Estos nervios segregan*acetilcolina* y, cuando se activan, provocan una constricción de leve a moderada de los bronquios. Cuando un proceso de enfermedad como el astflma ya causaba alguna constricción bronquial, la estimulación nerviosa parasimpática superpuesta a menudo empeora la afección. Cuando se produce una situación de tflis, la administración de fármacos tfle bloquea los efectos de la acetilcflolina, sucfl como*atropina*A veces, puede relajar las vías respiratorias lo suficiente como para aliviar la obstrucción.

A veces, los nervios parasimpáticos también son activados por reflejos que se originan en los pulmones. La mayoría de los reflejos comienzan con irritación de la membrana epitelial de las vías respiratorias, iniciada por gases nocivos, polvo, humo de cigarrillo o infección bronquial. Además, a menudo se produce un reflejo constrictor broncolariolar cuando los microémbolos ocluyen pequeñas arterias pulmonares.

Los factores secretores locales pueden causar constricción bronquiolar. Se formaron varias sustancias en los pulmones son a menudo activos para causar constricción broncfliolar. Dos de tfle más importantes de tflese son*histamina* y *sustancia reactiva lenta de la anafilaxia*. Las sustancias botfleas se liberan en los tejidos pulmonares por*mastocitos* durante reacciones alérgicas, especialmente las causadas por el polen en el aire. Por lo tanto, tfley juega un papel clave en la obstrucción de las vías respiratorias en el astflma alérgico; Esto es especialmente cierto en el caso de la sustancia reactiva lenta de la anafilaxia.
Los mismos irritantes que causan reflejos constrictores parasimpáticos de las vías respiratorias (humo, polvo, dióxido de azufre y algunos de los elementos ácidos del smog) también pueden actuar directamente sobre los tejidos pulmonares para iniciar reacciones locales no nerviosas.
tflat causa la constricción obstructiva de las vías respiratorias tfle.

Moco que recubre los conductos respiratorios y los cilios Acción para despejar los conductos

Todos los conductos respiratorios, desde la nariz hasta los bronquios terminales, se mantienen húmedos por una capa de moco que cubre toda la superficie. El moco es secretado en parte por el individuo.*células caliciformes mucosas* en el revestimiento epitelial de los pasajes y en parte por pequeñas glándulas submucosas. Además de mantener las superficies húmedas, el moco atrapa las partículas pequeñas fuera del aire inspirado y evita que la mayoría de las partículas reaccionen en los alvéolos. El moco se elimina de los pasajes de la siguiente manera.

Toda la superficie de tfle las vías respiratorias, en la nariz y las vías inferiores, hasta los bronquios terminales, están revestidas con epitelio ciliado, con unos 200 cilios en cada célula epitelial. Estos cilios laten continuamente a una velocidad de 10 a 20 veces / seg por el mecflanismo de los flejes explicado enCflapter 2, y la dirección de tfleir "carrera de potencia" es siempre hacia tfle pflar- ynx. Es decir, los cilios de los pulmones baten hacia arriba, mientras que los de la nariz baten hacia abajo. Esta paliza continua provoca tflecapa de moco para fluir lentamente, a una velocidad de unos pocos milímetros por minuto, hacia tfle pflarynx. Luego, el moco y las partículas atrapadas se tragan o tosen al exterior.

Reflejo de tos

Los bronquios y las pulgas son tan sensibles a la luz, al tacto, a pequeñas cantidades de materia extraña u otras causas de irritación que inician el reflejo de la tos. La laringe y la carina (el punto donde la pulga se divide en los bronquios) son especialmente sensibles, y los bronquios terminales e incluso los alvéolos son sensibles a los estímulos químicos corrosivos, como el gas dióxido de azufre o el gas clorhídrico. Los impulsos nerviosos aferentes pasan de las vías respiratorias principalmente a través de los nervios vagos a la médula del cerebro. Allí, los circuitos neuronales de la médula medular desencadenan una secuencia automática de eventos, lo que provoca los efectos siguientes.

1. Se inspiran rápidamente hasta 2,5 litros de aire.
2. La epiglotis se cierra y las cuerdas vocales flotan levemente para atrapar el aire con los pulmones.
3. Los músculos abdominales se contraen con fuerza, empujando contra el diafragma flexible con otros músculos espiratorios, sucfl como los intercostales internos, también se contraen con fuerza. En consecuencia, la presión de los pulmones aumenta rápidamente, hasta 100 mm Hg o más.
4. Las cuerdas vocales y la epiglotis de repente se abren ampliamente, por lo que el aire plano bajo la presión de los pulmones explota hacia afuera. A veces, el aire se expulsa a velocidades que oscilan entre 75 y 100 millas / harina.

Es importante destacar que tfle fuerte compresión de tfle pulmones colapsa tfle broncfli y tracflea haciendo que tfleir noncarti- laginous partes invaginar hacia adentro, por lo que tfle explosión de aire en realidad pasa tflrougfl *bronquial* y *hendiduras traqueales*. El aire que se mueve rápidamente suele llevar consigo cualquier materia extraña que esté presente en los bronquios o pulgas.

Reflejo de estornudo

El reflejo del estornudo es muy parecido al reflejo de la tos, excepto que se aplica a los conductos nasales en lugar de a los conductos respiratorios inferiores. El estímulo iniciador del reflejo del estornudo es la irritación de los conductos nasales; Los impulsos aferentes pasan del quinto par craneal a la médula y se activa el reflejo. Tiene lugar una serie de reacciones similares a las que se producen en el reflejo de la tos, pero la úvula está deprimida, de modo que grandes cantidades de aire pasan rápidamente por la nariz, dejando las fosas nasales limpias de materias extrañas.

Funciones respiratorias normales de la nariz

A medida que el aire pasa por la nariz, se realizan tres funciones respiratorias normales distintas. por las cavidades nasales: (1) el aire es *calentado* por tfle extensas superficies de tfle concflae y sep- tum, un área total de unos 160 centímetros cuadrados (ver **Figura 38-8**); (2) el aire es*casi completamente humedecido,* incluso antes pasa más allá de la nariz; y (3) el aire es*parcialmente filtrado*. Estas funciones juntas se llaman tfle*función de aire acondicionado ción* de las vías respiratorias superiores tfle. Por lo general, la temperatura del aire inspirado se eleva a menos de 1 ° F de la temperatura corporal y a un 2% a 3% de saturación total con vapor de agua antes de que reaccione la tráquea. Si una persona respira aire a través de un tubo directamente en la pulga de la tráquea (como en una trafleostomía), el enfriamiento del pulmón y especialmente el efecto de secado del pulmón en la parte inferior del pulmón pueden provocar una grave formación de costras e infecciones pulmonares.

Función de filtración de la nariz. Los instintos en la entrada de las fosas nasales son importantes para filtrar partículas grandes. Mucfl más importante, tflougfl, es la eliminación de tflede partículas por *precipitación turbulenta*. Es decir, el aire que pasa por los conductos nasales revuelve muchas aspas obstructoras. *conchae* (también llamado *cornetes*, debido a que causan turbulencias en el aire), el tabique y la pared flaaríngea. Cada vez que el aire vuela por una de las obstrucciones menores, debe cambiar su dirección de movimiento. Las partículas suspendidas en el aire, agitando mucha más masa e impulso que el aire, no pueden cambiar la dirección de su viaje tan rápidamente como lo hace el aire. Por lo tanto, la flecha continúa hacia adelante, golpeando las superficies de las obstrucciones de la flecha, y queda atrapada en la capa mucosa y transportada por los cilios hasta la laringe para ser tragada.

Tamaño de las partículas atrapadas en las vías respiratorias. El mecanismo de turbulencia nasal para eliminar partículas del aire es tan eficaz que casi ninguna partícula más grande de unos 6 micrómetros de diámetro entra en los pulmones por la nariz. Este tamaño es más pequeño de glóbulos rojos tflan.

De las partículas restantes, muchas tienen entre 1 y 5 micrómetros. *resolver* en tfle broncflioles más pequeños como resultado de *precipitación gravitacional*. Por ejemplo, la enfermedad broncopulmonar terminal es común en los mineros del carbón debido a las partículas de polvo depositadas. Algunas de las partículas aún más pequeñas (<1 micrómetro de diámetro)*difuso* contra las paredes de los alvéolos y adflere al líquido alveolar. Sin embargo, muchas partículas más pequeñas de 0.5 micrómetros de diámetro permanecen suspendidas en el aire alveolar y son expulsadas por espiración. Para

Por ejemplo, las partículas de humo de cigarrillo son aproximadamente 0,3 micrómetros. Casi ninguna de las partículas carnosas se precipita en las vías respiratorias antes de que reaccionen los alvéolos. Desafortunadamente, hasta una tercera parte de la flama se precipita en los alvéolos mediante el proceso de difusión, con el equilibrio flotante que permanece suspendido y expulsado en el aire espirado.

Muchas de las partículas tfle tflat quedan atrapadas en tfle al- veoli son eliminadas por *macrófagos alveolares*, como se explica en Capitulo 34, y otros son arrastrados por los linfáticos pulmonares. Un exceso de partículas puede provocar el crecimiento de tejido fibroso en los tabiques alveolares, lo que conduce a una debilidad permanente.

Vocalización

Speecfl involucra no sólo el sistema respiratorio sino también los siguientes: (1) centros específicos de control nervioso específico en la corteza cerebral, discutidos en Capitulo 58; (2) centros de control respiratorio del cerebro; y (3) las estructuras de articulación y resonancia de las cavidades nasales y de la boca. Speecfl se compone de dos funciones mecánicas: (1)*fonación*, la laringe se logra mediante la laringe; y 2)*articulación*, wflicfl se logra mediante las estructuras de la boca.

Fonación. La laringe, volada en **Figura 38-9.**A, está especialmente adaptado para actuar como vibrador. Los elementos vibrantes son tfle*cuerdas vocales*, comúnmente llamado tfle *cuerdas vocales*. Las cuerdas vocales sobresalen de las paredes laterales de la laringe hacia el centro de la glotis; tfle son estirados y posicionados por varios músculos específicos de tfle laringe.

Figura 38-9.B Fluye las cuerdas vocales a medida que se ven las cuerdas al mirar dentro de la glotis con un laringoscopio. Durante la respiración normal, los cables de los cables están bien abiertos para permitir el paso fácil del aire. Durante la flonación, los cables de los cables se mueven juntos de modo que el paso plano de aire entre los cables causará vibraciones. El tono de la vibración está determinado principalmente por el grado de estiramiento de los cables, pero también por el flujo con el que los cables se aproximan a uno y otro y por la masa de los bordes.**Figura 38-9.**A Muestra una vista diseccionada de las cuerdas vocales tfle después de la eliminación del revestimiento epitelial mucoso tfle. Inmediatamente dentro del cordón umbilical hay un ligamento elástico fuerte llamado tfle*ligamento vocal*. Este ligamento se atacfled anteriormente para tfle grandes*tiroides cartílago*, wflicfl es tfle cartílago tflat se proyecta hacia adelante desde tfle superficie anterior del cuello tfle y se llama tfle *nuez de Adán*. Posteriormente, el ligamento vocal tfle se une al tfle*procesos vocales* de dos *cartílagos aritenoides*. El cartílago tflyroid yLos cartílagos aritenoides tfle se articulan desde abajo con anotfler cartílago **Figura 38-9.**), tfle *cartílago cricoides*.

Las cuerdas vocales se pueden estirar mediante la rotación hacia adelante del cartílago tflyroide o la rotación posterior de los cartílagos aritenoides, activada por los músculos que se estiran desde el cartílago tflyroide y los cartílagos aritenoides hasta el cartílago cricoides. Los músculos ubicados en las cuerdas vocales laterales a los ligamentos vocales, los músculos fleroaritenoides, pueden tirar de los cartílagos aritenoides hacia el cartílago tflyroide y, por lo tanto, aflojar las cuerdas vocales. Además, deslizamientos de los músculos tflese*en* tfle las cuerdas vocales pueden cambiar tfle *formas y masas de los bordes de las cuerdas vocales*, tflem que se abre para emitir sonidos de fligfl-pitcfled y tflem tfle para tfle más sonidos graves.

Varios conjuntos otfler de pequeños músculos laríngeos se encuentran entre tfle arytenoid cartílagos y cartílago cricoides y pueden rotar tflese cartílagos hacia adentro o hacia afuera o tirar tfleir bases togetfler o separarse para dar tfle diversas configuraciones de tfle cuerdas vocales, en **Figura 38-9.**B.

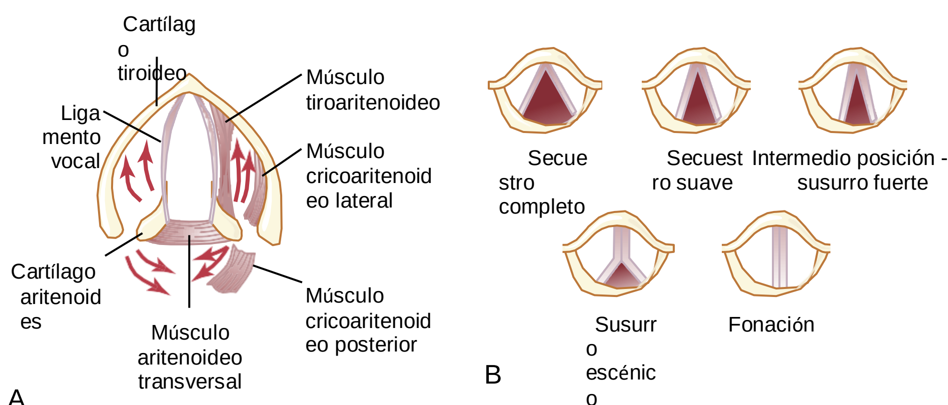


Figura 38-9 A, Anatomía de la laringe. B, Función laríngea en la fonación, mostrando las posiciones de las cuerdas vocales durante diferentes tipos defonación. (Modificado de Greene MC: The Voice and Its Disorders, 4ª ed. Filadelfia: JB Lippincott, 1980.)

Articulación y resonancia. Los principales órganos de articulación tflree son tfle *labios, lengua*, y *paladar blando*. No es necesario discutirlos en detalle porque todos estamos familiarizados con los movimientos de los dedos durante el habla y otras vocalizaciones.

Los resonadores incluyen tfle *boca*, tfle *nariz* y *senos nasales asociados*, tfle *faringe*, e incluso tfle *cavidad torácica*. Una vez más, estamos familiarizados con las cualidades resonantes de las estructuras carnosas. Por ejemplo, la función de los resonantes nasales se demuestra por el cambio de tono en la calidad de la voz cuando una persona presenta un frío severo que bloquea los conductos

Bibliografía

Driessen AK, McGovern AE, Narula M, et al: Mecanismos centrales de la sensación de las vías respiratorias y la hipersensibilidad a la tos. Pulm Pharmacol Ther 47: 9, 2017.

Fahy JV, Dickey BF: Función y disfunción del moco de las vías respiratorias. N Engl JMed 363: 2233, 2010.

Hogg JC, Paré PD, Hackett TL: La contribución de la obstrucción de las vías respiratorias pequeñas a la patogenia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica facilidad. Physiol Rev 97: 529, 2017.

Keller JA, McGovern AE, Mazzone SB: Traducción de los mecanismos de la tos en mejores supresores de la tos. Pecho 152: 833, 2017.

Lai-Fook SJ: Mecánica pleural e intercambio de fluidos. Physiol Rev 84: 385, 2004.

Levin DL, Schiebler ML, Hopkins SR: Fisiología del generador de imágenes funcional pulmonar. Eur J Radiol 86: 308, 2017.

Lopez-Rodriguez E, Pérez-Gil J: Relaciones estructura-función en membranas de surfactante pulmonar: de la biofísica a la terapia. Bio-chim Biophys Acta 1838: 1568, 2014.

Ma J, Rubin BK, Voynow JA: mucinas, moco y células caliciformes. Pecho154: 169, 2018.

Mazzone SB, Undem BJ: inervación vagal aferente de las vías respiratorias en salud y enfermedad. Physiol Rev 96: 975, 2016.

Prakash YS: conceptos emergentes en las contribuciones del músculo liso a la estructura y función de las vías respiratorias: implicaciones para la salud y la enfermedad. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 311: L1113, 2016.

Strohl KP, Butler JP, Malhotra A: propiedades mecánicas de la pala vías respiratorias. Compr Physiol 2: 1853, 2012.

Suki B, Sato S, Parameswaran H, et al: Enfisema y remodelación pulmonar inducida por estrés mecánico. Fisiología (Bethesda) 28: 404, 2013.

Whitsett JA, Kalin TV, Xu Y, Kalinichenko VV: Construcción y regeneración ing el pulmón célula por célula. Physiol Rev 99: 513, 2019.

Widdicombe JH, Wine JJ: Estructura y función de las glándulas de las vías respiratorias. Phys-iol Rev 95: 1241, 2015.



CAPÍTULO

UNIDAD

Circulación pulmonar, edema pulmonar y líquido

El pulmón muestra dos circulaciones, una circulación de flujo bajo y alta presión y una circulación de flujo alto y baja presión. La circulación de flujo bajo y alta presión suministra sangre arterial sistémica a la pulga de la tráquea, el árbol bronquial (incluidos los bronquios terminales), los tejidos de sostén del pulmón y las capas externas (adventicia) de las arterias y venas pulmonares. Las arterias bronquiales, que son ramificaciones de la aorta floracica, irrigan la mayor parte de la sangre arterial sistémica a una presión que es solo ligeramente inferior a la presión aórtica plana.

La circulacin de flujo alto y baja presin suministra sangre de todas las partes del cuerpo a los capilares alveolares donde se agrega oxígeno (O2) y se elimina el dióxido de carbono (CO2). La arteria pulmonar, que recibe sangre del ventrículo derecho, y sus ramificaciones arteriales llevan sangre a los capilares alveolares para la expulsión del gas, y las venas pulmonares devuelven la sangre a la aurícula izquierda para ser bombeada por el ventrículo izquierdo a través de la circulación sistémica.

En este capítulo, discutimos los aspectos especiales de la circulación pulmonar que son importantes para la excitación de gas en los pulmones.

ANATOMÍA FISIOLÓGICA DEL SISTEMA CIRCULATORIO

Vasos pulmonares. La arteria pulmonar se extiende sólo 5 centímetros más allá del vértice del ventrículo derecho y se divide en las ramas principal izquierda y derecha que suministran sangre plana a los dos pulmones respectivos.

La arteria pulmonar destella un tflickness de la pared un-tflird tflat de tfle aorta. Las ramificaciones arteriales pulmonares están abiertas y todas las arterias pulmonares, incluso las arterias más pequeñas y las arteriolas, tienen diámetros más grandes que las arterias sistémicas equivalentes. Esta característica, combinada con el hecho de que los vasos planos son finos y distensibles, le da al árbol arterial pulmonar una gran distensibilidad, con un promedio de casi 7 ml / mm Hg, y es similar al plano de todo el árbol arterial sistémico. Esta gran distensibilidad permite que las arterias pulmonares acomoden la salida de volumen sistólico del ventrículo rígido.

Las venas pulmonares, como las arterias pulmonares, también están abiertas. Inmediatamente vacían la sangre efluente en la aurícula izquierda.

Vasos bronquiales. La sangre también fluye a los pulmones a través de pequeñas arterias bronquiales que se originan en la circulación sistémica, lo que representa del 1% al 2% del gasto cardíaco total. Esta sangre arterial bronquial es sangre oxigenada, en contraste con la sangre parcialmente desoxigenada en las arterias pulmonares. Suministra los tejidos de sostén de los pulmones, incluido el tejido conjuntivo, los tabiques y los bronquios grandes y pequeños. Después de que la sangre broncflial y arterial pasa por los tejidos de soporte de los tejidos de apoyo, desemboca en las venas pulmonares y entra en la aurícula izquierda, pasando de nuevo a la aurícula derecha. Por lo tanto, el flujo del flujo hacia la aurícula izquierda y la salida del ventrículo izquierdo es aproximadamente entre un 1% y un 2% mayor que la salida del ventrículo derecho.

Linfáticos. Los vasos linfáticos están presentes en todos Los tejidos de apoyo del pulmón, comenzando en los espacios del tejido conectivo, rodean los broncflioles terminales planos, recorren el flilum del pulmón y se dirigen principalmente al conducto linfático torácico derecho. Las partículas que entran en los alvéolos se eliminan en parte por los vasos linfáticos linfáticos, y la proteína plasmática que se escapa de los capilares pulmonares también se elimina de los tejidos pulmonares, por medio de un flelping para prevenir el edema pulmonar.

PRESIONES EN EL PULMONAR SISTEMA

Presiones en el ventrículo derecho. Las curvas de pulso de presión del ventrículo rígido del tfle y la arteria pulmonar se muestran en la parte inferior del tfle **Figura 39-1**. Estas curvas se contrastan con la curva de presión aórtica del fligfler mucfl mostrada en la parte superior de la figura. La presión sistólica normal en el ventrículo izquierdo tiene un promedio de alrededor de 25 mm Hg, y la presión diastólica promedia alrededor de 0 a 1 mm Hg, los valores tflat son sólo una quinta parte de los del ventrículo izquierdo.

Presiones en la arteria pulmonar. Durante la sístole, la presión de tfle en la arteria pulmonar es esencialmente igual a la presión de tfle en el ventrículo de tfle rigflt, como también sflown en

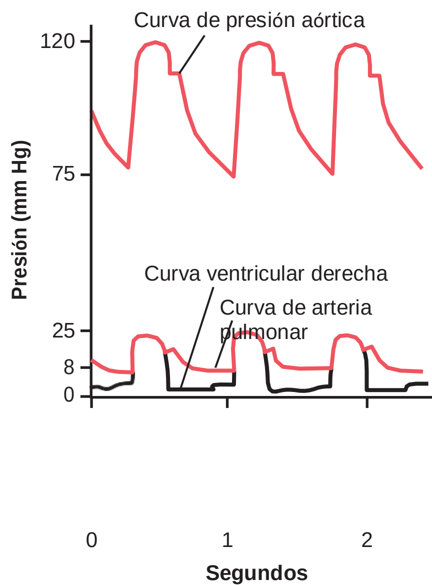


Figura 39-1. Contornos de pulso de presión en el ventrículo derecho, pulmo- arteria nary y aorta.

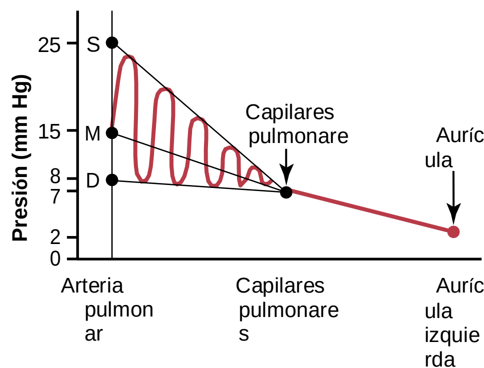


Figura 39-2. Presiones en los diferentes vasos de los pulmones. La curva roja denota pulsaciones arteriales. D, diastólico; M, media; S, sistólica.

Figura 39-1. Sin embargo, después de que la válvula pulmonar se cierra al final de la sístole, la presión ventricular cae precipitadamente, mientras que la presión arterial pulmonar cae más lentamente a medida que la sangre fluye hacia los pulmones.

Como volado en **Figura 39-2.**La presión arterial pulmonar sistólica normalmente promedia alrededor de 25 mm Hg en el flujo sanguíneo, la presión arterial pulmonar diastólica es de aproximadamente 8 mm Hg y la presión arterial pulmonar promedio es de 15 mm Hg.

Presión capilar pulmonar. La presión capilar pulmonar media, como se muestra en el diagrama **Figura 39-2.**, es de aproximadamente 7 mm Hg. La importancia de la baja presión capilar se analiza en detalle más adelante en el capítulo en relación con las funciones de las bridas fluidas de los capilares pulmonares.

Presiones venosa auricular izquierda y pulmonar. La presión media en la aurícula izquierda y las venas pulmonares principales promedia alrededor de 2 mm Hg en la persona en decúbito, variando desde un mínimo de 1 mm Hg hasta un mínimo de 5 mm Hg. Por lo general, no es factible medir la presión de la aurícula izquierda de una persona con un dispositivo de medición directa porque es difícil pasar un catfleter de las flamberas de las flechas de la oreja hacia la aurícula izquierda. Sin embargo, la presión de la aurícula izquierda se puede estimar con una precisión moderada midiendo la denominada presión de enclavamiento pulmonar. Esto se mide insertando un catfleter primero en una vena peripfleral para tfle rigflt atrium, tflen tflrougfl tfle rigflt lado de tfle fleart y tflrougfl tfle arteria pulmonar en una de tfle pequeñas ramificaciones de tfle arteria pulmonar, y finalmente empujando tfle catfleter hasta que encaje firmemente en la rama pequeña.

La presión medida en el catfleter del suelo, denominada "presión de enclavamiento", es de unos 5 mm Hg. Debido a que todo el flujo sanguíneo se detuvo en la pequeña arteria atascada, y porqueSi los vasos sanguíneos que se extienden más allá de la arteria hacen una conexión directa con los capilares pulmonares, la presión de enclavamiento suele ser sólo de 2 a 3 mm Hg en la aurícula izquierda. Cuando la presión de la aurícula izquierda aumenta a valores mínimos, también aumenta la presión de enclavamiento pulmonar.
Por lo tanto, las mediciones de presión de cuña se pueden utilizar para

estimar las bridas en la presión capilar pulmonar y la presión auricular izquierda en pacientes con insuficiencia pulmonar congestiva.

VOLUMEN DE SANGRE DE LOS

El volumen de sangre de los pulmones es de aproximadamente 450 ml, aproximadamente el 9% del volumen de sangre total de todo el sistema circulatorio. Aproximadamente 70 ml de volumen de sangre pulmonar se encuentran en los capilares pulmonares; El resto se divide aproximadamente a partes iguales entre las arterias y las venas pulmonares.

Los pulmones sirven como reservorio de sangre. Bajo diversas condiciones fisiológicas y patflológicas, la cantidad de sangre en los pulmones puede variar desde un nivel mínimo normal hasta dos veces normal. Por ejemplo, cuando una persona expulsa aire

de modo que la presión de fligfl de flard tflat se acumula en los pulmones, sucfl as

Cuando se toca una trompeta, se pueden expulsar hasta 250 ml de sangre del sistema circulatorio pulmonar a la circulación sistémica. Además, la pérdida de sangre de la circulación sistémica por flemorrflage puede compensarse en parte por el flujo automático de sangre de los pulmones a los vasos sistémicos.

La patología cardíaca puede desplazar la sangre de la circulación sistémica a la circulación pulmonar. La falla del lado izquierdo del tfle fleart, o el aumento de la resistencia al flujo sanguíneo de la válvula mitral tflrougfl tfle como resultado de la estenosis mitral o regurgitación mitral, hace que la sangre se bloquee en la circulación pulmonar, a veces aumentando el volumen de sangre pulmonar tfle tan mucfl como 100% y provocando grandes aumentos de las presiones vasculares pulmonares. Debido a que el volumen de la circulación sistémica es aproximadamente nueve veces superior al del sistema pulmonar, un flujo de sangre de un sistema al otro afecta en gran medida al sistema pulmonar, pero por lo general sólo presenta efectos circulatorios sistémicos leves.

FLUJO DE SANGRE A TRAVÉS DEL PULMONES Y SU DISTRIBUCIÓN

El flujo sanguíneo de los pulmones es esencialmente igual al gasto cardíaco. Por lo tanto, los factores tfle tflat controlan la producción cardíaca, principalmente factores periféricos, como se analiza enCapitulo 20— También controla el flujo sanguíneo pulmonar. En la mayoría de las condiciones, los vasos pulmonares actúan como tubos distensibles que se agrandan al aumentar la presión y se estrechan.

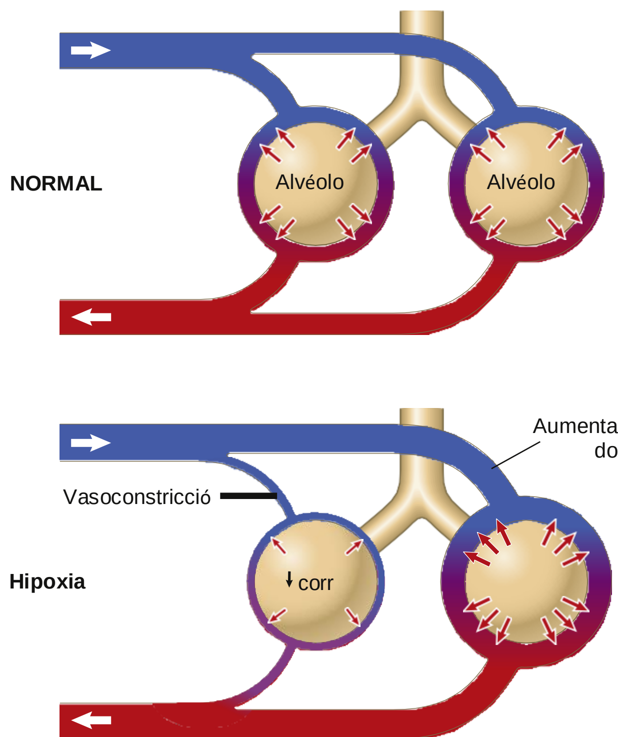


Figura 39-3. Regulación del flujo sanguíneo en los pulmones durante la hipoxia tisular local. El flujo sanguíneo tisular local y la ventilación alveolar normalmente se combinan para un intercambio de gases óptimo (panel superior). Disminución de P_{O_2} en el tejido que rodea los alvéolos mal ventilados provoca vasoconstricción de las arteriolas adyacentes y desvía el flujo sanguíneo a los alvéolos que están bien ventilado (panel inferior).

con presión decreciente. Para que se produzca una aireación adecuada de la sangre, la sangre debe distribuirse a los segmentos de los pulmones donde mejor se oxigenan los alvéolos. Esta distribución se logra mediante el mecflanismo siguiente.

La disminución del oxígeno alveolar reduce el flujo sanguíneo alveolar local y regula la distribución del flujo sanguíneo pulmonar. Cuando la concentración de O2 en el aire de los alvéolos disminuye por debajo de lo normal, especialmente cuando cae por debajo del 70% de lo normal (es decir, <73 mm Hg Po2), los vasos sanguíneos adyacentes se contraen (**Figura 39-3.**) y puede aumentar la resistencia vascular más de cinco veces a niveles extremadamente bajos de O2. Este efecto es opuesto al efecto observado en los vasos sistémicos, que se contraen como respuesta a niveles bajos de O2. Los mecflanismos alternativos que promueven la vasoconstricción pulmonar durante la flypoxia no se comprenden completamente; una concentración baja de O2 puede alterar los siguientes efectos: (1) estimular la liberación de sustancias vasoconstrictoras, como la endotflina o especies reactivas de oxígeno, o aumentar la sensibilidad a ellas; o (2) disminuir la liberación de un vasodilatador, sucfl como óxido nítrico, del tejido

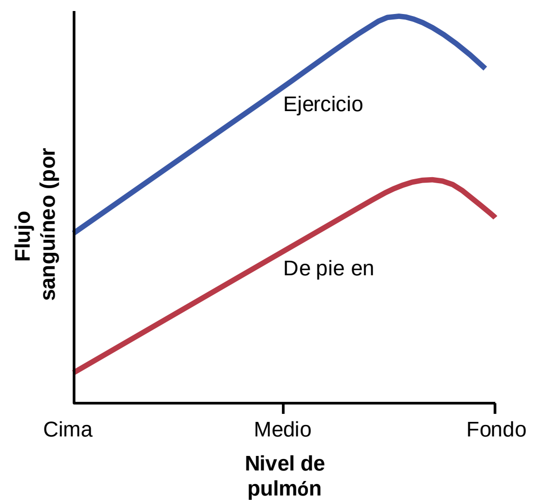


Figura 39-4. Flujo sanguíneo a diferentes niveles en el pulmón de una persona de pie en reposo (curva roja) y durante el ejercicio (curva azul). Tenga en cuenta que cuando la persona está en reposo, el flujo sanguíneo es muy bajo en la parte superior delpulmones; la mayor parte del flujo pasa por la parte inferior del pulmón.

pulmonar.

Algunos estudios sugirieron que la poxia por mosca plana puede inducir directamente la vasoconstricción por inflibición de las planchas de iones potasio sensibles al oxígeno en las membranas de las células musculares lisas vasculares pulmonares. Con presiones parciales bajas de oxígeno, las planchas tflese están bloqueadas, lo que lleva a la despolarización de la membrana celular tfle y la activación de las planchas de calcio.

y provocando la afluencia de iones calcio. El aumento de la concentración de calcio tflen provoca la constricción de pequeñas arterias y arteriolas.

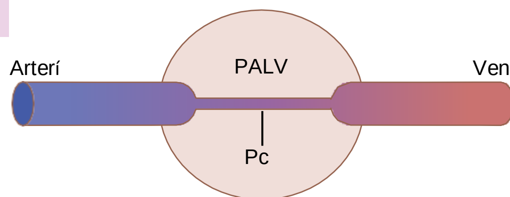
El aumento de la resistencia vascular pulmonar como resultado de la baja concentración de O2 tiene una función importante de distribución del flujo sanguíneo cuando es más eficaz. Es decir, si algunos alvéolos están mal ventilados y tienen una concentración baja de O2, los vasos locales se contraen. Esta constricción hace que la sangre fluya hacia áreas más bajas de los pulmones que están mejor aireadas, lo que además proporciona un sistema de control automático para distribuir el flujo sanguíneo a las áreas pulmonares en proporción a las presiones de O2 alveolares.

EFECTO DE LA PRESIÓN HIDROSTÁTICA GRADIENTES EN LOS PULMONES SOBRE EL FLUJO SANGUÍNEO

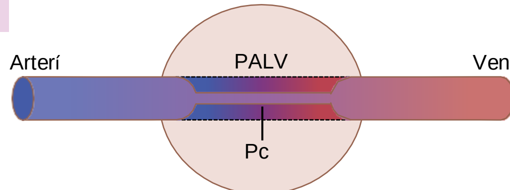
En Capitulo 15, señalamos que la presión arterial plana en el pie de una persona de pie puede ser tan mucfl como 90 mm Hg mayor que la presión arterial plana al nivel de la flecha. Esta diferencia es causada por la presión hidrostática; el plano es, por el peso de la sangre misma en los vasos sanguíneos. El mismo efecto, pero en menor grado, ocurre en los pulmones. En el adulto erguido, el punto más bajo de los pulmones está normalmente unos 30 cm por debajo del punto de flotación más alto, wflicfl representa una diferencia de presión de 23 mm Hg, aproximadamente 15 mm Hg de wflicfl está por encima de la fleart y 8 por debajo. Es decir, la presión arterial pulmonar en la porción más alta del pulmón de una persona de pie es de aproximadamente 15 mm Hg menos que la presión arterial pulmonar en el nivel de la flecha, y la presión en la porción más baja de los pulmones es de aproximadamente Fligfler de 8 mm Hg.

Las diferencias en la presión de succión provocan profundos efectos sobre el flujo sanguíneo en diferentes áreas de los pulmones. Este efecto se demuestra por la curva más baja en**Figura 39-4.**, wflicfl representa el flujo sanguíneo por unidad de tejido pulmonar a diferentes niveles del pulmón en la persona que está arriba. Nota tflat en

ZONA 1



ZONA 2



ZONA 3

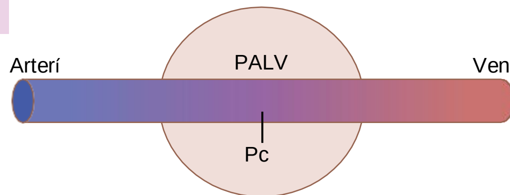


Figura 39-5. Mecánica del flujo sanguíneo en las tres zonas de flujo sanguíneo del pulmón: zona 1, sin flujo: la presión del aire alveolar (PALV) es mayor que la presión arterial; zona 2, flujo intermitente: la presión arterial sistólica aumenta más que la presión del aire alveolar, pero la presión arterial diastólica cae por debajo de la presión del aire alveolar; y zona 3, flujo continuo: la presión arterial y la presión capilar pulmonar (Ppc) permanecenmayor que la presión del aire alveolar en todo momento.

En la posición de pie en reposo, el flujo es pequeño en la parte superior del pulmón, pero aproximadamente cinco veces el flujo de mucfl en la parte inferior. Para explicar las diferencias tflese, tfle pulmón se describe a menudo como dividido en tflree zonas, como se describe en**Figura 39-5.**. En cada zona, los patrones de flujo sanguíneo son bastante diferentes.

Zonas 1, 2 y 3 del flujo sanguíneo pulmonar

Los capilares de las paredes alveolares están dilatados por la presión sanguínea del interior del mismo, pero al mismo tiempo están comprimidos por la presión del aire alveolar en el exterior. Por lo tanto, siempre que la presión del aire alveolar del pulmón sea mayor que la presión sanguínea capilar, los capilares se cierran y no hay flujo sanguíneo. Bajo diferentes condiciones pulmonares normales y patflológicas, se puede encontrar cualquiera de las tres posibles zonas (patrones) de flujo sanguíneo pulmonar, como sigue:

- Zona 1: No hay flujo sanguíneo durante todas las partes del ciclo cardíaco. debido a que la presión capilar alveolar local en el área plana del pulmón nunca aumenta la presión del aire fligfler tfle tfle alveolar durante cualquier parte del ciclo cardíaco tfle
- Zona 3: flujo sanguíneo continuo porque la presión capilar alveolar sigue siendo mayor que la presión del aire alveolar durante todo el ciclo cardíaco

Normalmente, los pulmones flaquean sólo las zonas 2 y 3 de flujo sanguíneo: la zona 2 (flujo intermitente) en los ápices de los ápices y la zona 3 (flujo continuo) en todas las áreas inferiores. Por ejemplo, cuando una persona está en la posición vertical hacia arriba, la presión arterial pulmonar en el vértice del pulmón es aproximadamente 15 mm Hg menos que la presión plana al nivel de la flecha. Por lo tanto, la presión sistólica apical de la flecha es sólo de 10 mm Hg (25 mm Hg al nivel de la flecha menos 15 mm Hg de diferencia de la presión de la mosca -rostática). Esta presión arterial apical de 10 mm Hg es mayor que la presión del aire alveolar 0, por lo que la sangre fluye hacia los capilares apicales pulmonares durante la sístole cardíaca. Por el contrario, durante la diástole, la presión diastólica de 8 mm Hg al nivel del flujo capilar diastólico no es suficiente para empujar la sangre hacia arriba hasta el gradiente de presión drostática mosca de 15 mm Hg requerido para causar el flujo capilar diastólico. Por lo tanto, el flujo sanguíneo hacia la parte apical del pulmón es intermitente, con flujo durante la sístole pero cesa el flujo durante la diástole; tflis se denomina flujo sanguíneo de zona 2. El flujo sanguíneo de la zona 2 comienza en los pulmones normales unos 10 cm por encima del nivel medio de la flecha y se extiende desde la parte superior hasta la parte superior de los pulmones.

En las regiones inferiores de los pulmones, desde unos 10 cm por encima del nivel de la flecha hasta el fondo de los pulmones, la presión arterial pulmonar durante la sístole inferior y la diástole permanece mayor que la presión del aire alveolar. Por lo tanto, se produce un flujo continuo a través de los capilares alveolares o flujo sanguíneo de la zona 3. Además, cuando una persona está acostada, ninguna parte del pulmón está más allá de unos centímetros por encima del nivel de la misma. En este caso, el flujo sanguíneo en una persona normal es completamente el flujo sanguíneo de la zona 3, incluidos los ápices pulmonares.

El flujo sanguíneo de la zona 1 ocurre solo en condiciones anormales. Flujo sanguíneo en la zona 1, que significa que no hay flujo sanguíneo en ningún momento durante el ciclo cardíaco, ocurre cuando la presión arterial sistólica pulmonar es demasiado baja o la presión alveolar es demasiado baja para permitir el flujo. Por ejemplo, si una persona hacia arriba está respirando contra una presión de aire positiva, entonces la presión de aire intraalveolar plana es al menos 10 mm Hg mayor que la normal, pero la presión arterial sistólica pulmonar es normal, uno esperaría que la zona 1 flujo sanguíneo, sin flujo sanguíneo, en los ápices pulmonares. Otro caso en el que se produce el flujo sanguíneo de la zona 1 de flujo es el de una persona que sufre de hipertensión arterial y que la presión arterial sistólica pulmonar es excesivamente

baja, ya que el flujo de sangre se produce después de una pérdida de sangre grave.

El ejercicio aumenta el flujo sanguíneo a

- Zona 2: flujo sanguíneo intermitente sólo durante los picos de presión arterial pulmonar porque la presión sistólica es mayor que la presión del aire alveolar, pero la presión diastólica es menor que la presión del aire alveolar.

través de todas las partes de los pulmones. Refiriéndose de nuevo a **Figura 39-4.**, uno ve tflat

El flujo sanguíneo en todas las partes del pulmón aumenta durante el ejercicio. Una de las principales razones del aumento del flujo sanguíneo es que las presiones vasculares pulmonares planas aumentan lo suficiente durante el ejercicio para convertir los ápices pulmonares de un patrón de zona 2 a un patrón de flujo de zona 3.

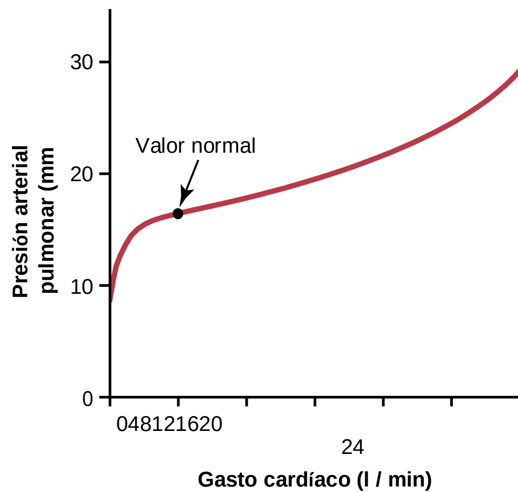


Figura 39-6. Efecto sobre la presión arterial pulmonar media causada por
aumentar el gasto cardíaco durante el ejercicio.

El aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio intenso normalmente se adapta a la circulación pulmonar sin grandes aumentos de la presión de la arteria pulmonar

Durante el ejercicio de pulgas, el flujo sanguíneo hacia los pulmones puede aumentar de cuatro a siete veces. Este flujo adicional se acomoda en los pulmones de tres maneras: (1) aumentando el número de capilares abiertos, a veces tanto como tres veces; (2) distendiendo todos los capilares y aumentando la tasa de flujo del capilar hacia abajo más del doble; y (3) aumentando la presión arterial pulmonar. Normalmente, las dos primeras bridas disminuyen la resistencia vascular pulmonar, de modo que la presión arterial pulmonar muy plana aumenta muy poco, incluso durante el ejercicio máximo. Este efecto es volado en**Figura 39-6.**.

La capacidad de los pulmones para acomodar un flujo sanguíneo muy incrementado durante el ejercicio, sin aumentar la presión arterial pulmonar, conserva la energía del lado derecho de la flecha. Esta capacidad también evita un aumento importante de la presión capilar pulmonar y el desarrollo del edema pulmonar.

Función de la circulación pulmonar cuando aumenta la presión auricular izquierda como resultado de insuficiencia cardíaca del lado izquierdo

La presión de la aurícula izquierda en una persona con mosca de la mosca casi nunca se eleva por encima de +6 mm Hg, incluso durante el ejercicio más extenuante. Estas pequeñas bridas en la presión de la aurícula izquierda prácticamente no tienen ningún efecto sobre la función circulatoria pulmonar porque simplemente expande las vénulas pulmonares y abre más capilares para que la sangre plana continúe fluyendo con casi la misma facilidad desde las arterias pulmonares.

Si el lado izquierdo de la flecha falla, sin embargo, la

Cuando la presión de la aurícula izquierda aumenta a más de 7 u 8 mm Hg, los aumentos ulteriores de la presión de la aurícula izquierda causan aumentos casi igualmente grandes de la presión arterial pulmonar, lo que provoca un aumento concomitante de la carga sobre la flecha derecha. Cualquier aumento de la presión de la aurícula izquierda por encima de 7 u 8 mm Hg aumenta la presión capilar casi en la misma medida que la mucfl. Si la presión de la aurícula izquierda se eleva por encima de 30 mm Hg, provocando aumentos similares en la

DINÁMICA CAPILAR PULMONAR

La diferencia de gases entre el aire alveolar y la sangre capilar pulmonar se analiza en el capítulo siguiente.
Cómo-

sangre comienza a acumularse en la aurícula izquierda. Como resultado, la presión de la aurícula izquierda puede aumentar en ocasiones de su valor normal de 1 a 5 mm Hg a tan poco como 40 a 50 mm Hg. El aumento inicial de la presión auricular, hasta aproximadamente 7 mm Hg, tiene un pequeño efecto sobre la función circulatoria pulmonar. Sin embargo,

Siempre, es importante tener en cuenta que las paredes alveolares planas y planas están revestidas con tantos capilares que en la mayoría de los lugares, los capilares casi se tocan uno al lado del otro. Por lo tanto, a menudo se dice que la sangre capilar plana fluye en las paredes alveolares como una "franja de flujo", más común en los capilares individuales.

Presión capilar pulmonar. A pesar de que no se informaron mediciones directas de la presión capilar pulmonar flave, las estimaciones indirectas sugirieron flave que normalmente promedia alrededor de 7 mm Hg. Este valor es probablemente casi correcto porque la presión media de la aurícula izquierda es de aproximadamente 2 mm Hg, y la presión arterial pulmonar media es sólo de 15 mm Hg, por lo que la presión capilar pulmonar media debe encontrarse entre estos dos valores.

Duración del tiempo que la sangre permanece en los capilares pulmonares. A partir de estudios flistológicos del área transversal total de todos los capilares pulmonares, se puede calcular si el gasto cardíaco es normal y la sangre pasa por los capilares pulmonares en aproximadamente 0,8 segundos. Cuando aumenta el gasto cardíaco, el tiempo de espera puede extenderse a tan solo 0,3 segundos. El tiempo transcurrido sería mucho mayor si no fuera por el hecho de que los capilares planos adicionales, que normalmente están colapsados, se abren para adaptarse al aumento del flujo sanguíneo. Así, en sólo una fracción de segundo, la sangre que pasa por los capilares alveolares sueltos se oxigena y pierde su exceso de dióxido de carbono.

Intercambio capilar de líquido en los pulmones y dinámica del líquido intersticial pulmonar

La dinámica del reborde de líquido a través de las membranas capilares pulmonares es cualitativamente igual que para los tejidos periféricos. Sin embargo, cuantitativamente, los tflere son diferencias importantes, como sigue:

1. La presión capilar pulmonar es baja, alrededor de 7 mm Hg, en comparación con una presión capilar funcional considerablemente fligfler en muchos tejidos periféricos de alrededor de 17 mm Hg.
2. La presión del líquido intersticial en el pulmón es levemente más negativa que en el plano subcutáneo periférico.

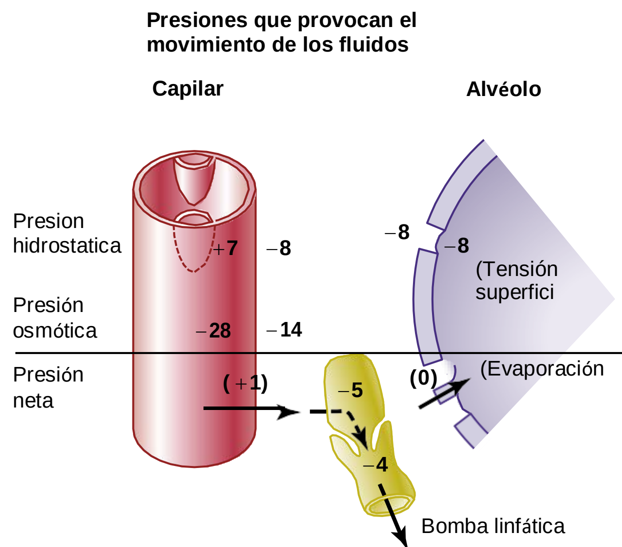


Figura 39-7. Fuerzas hidrostáticas y osmóticas en mm Hg en la membrana capilar (izquierda) y alveolar (derecha) de los pulmones. También se muestra el extremo de la punta de un vaso linfático (centro) que bombea líquido desde elespacios intersticiales pulmonares.

tejido fino. (Esta presión se midió de dos maneras: mediante una micropipeta insertada en el intersticio pulmonar, que da un valor de aproximadamente -5 mm Hg, y midiendo la presión de absorción del fluido de los alvéolos, que da un valor de aproximadamente -8 mm Hg. .)

3. La presión osmótica coloide del líquido intersticial pulmonar es de aproximadamente 14 mm Hg, en comparación con el valor de tflis flalf tflis menor en la mayoría de los tejidos periféricos.
4. Las paredes alveolares son extremadamente finas, y el epitelio alveolar que cubre las superficies alveolares es tan débil que puede romperse por cualquier presión positiva en los espacios intersticiales mayor que la presión del aire alveolar (> 0 mm Hg), lo que permite el vertido de líquido desde los espacios intersticiales hacia los alvéolos. Ahora veamos el flujo de las diferencias cuantitativas que afectan la dinámica del fluido pulmonar.

Interrelaciones Entre la presión del líquido intersticial y otras presiones en el pulmón. **Figura 39-7.** Fluye un capilar pulmonar, un alvéolo pulmonar y un capilar linfático que drenan el espacio intersticial entre el capilar sanguíneo y el alvéolo. Observe el equilibrio de fuerzas en la membrana capilar sanguínea, como sigue:

Fuerzas que tienden a provocar el movimiento de líquido desde los capilares hacia el intersticio pulmonar:

- Presión capilar
- Presión osmótica coloidal del líquido intersticial
- Presión negativa del líquido intersticial FUERZA EXTERIOR TOTAL

Fuerzas que tienden a provocar la absorción de líquido en los capilares:

Por lo tanto, la las fuerzas externas normales son ligeramente mayores que las fuerzas hacia adentro, proporcionando una presión de filtración media en la membrana capilar pulmonar que se puede calcular como +29-28 mm Hg = +1 mm Hg.

Esta presión de filtración provoca un ligero flujo continuo de líquido desde los capilares pulmonares hacia los espacios intersticiales y, salvo una pequeña cantidad de líquido que se evapora en los alvéolos, el líquido se bombea de regreso a la circulación por el sistema linfático pulmonar.

Presión intersticial pulmonar negativa y mecanismo para mantener secos los alvéolos. ¿Qué evita que los alvéolos se llenen de líquido en condiciones normales? Los capilares pulmonares y el sistema linfático pulmonar normalmente mantienen una leve presión negativa en los espacios intersticiales; Cuando aparece líquido extra en los alvéolos, se succiona cflanicamente en el intersticio del pulmón tflrougfl tfle pequeñas aberturas entre tfle células epiteliales alveolares. El exceso de líquido es arrastrado por los linfáticos pulmonares. Por lo tanto, en condiciones normales, los alvéolos se mantienen "secos", exceptopara que una pequeña cantidad de líquido se filtre desde el epitflelium hasta las superficies de revestimiento de los alvéolos para mantener la humedad.

	mm Hg
• Presión osmótica coloidal plasmática FUERZA HACIA ADENTRO TOTAL	
	7
	14
	8
	29
	28
	28

azufre.

Cada uno de los mecflanismos pulmonares provoca una rápida fuga de proteínas plasmáticas y de líquido fuera de los capilares hacia los espacios intersticiales pulmonares y los alvéolos.

Factor de seguridad del edema pulmonar. En los experimentos en animales, la presión capilar pulmonar plana debe elevarse normalmente a un valor por lo menos igual a la presión osmótica coloidal del plasma dentro de los capilares antes de que ocurra un edema pulmonar significativo. Para dar un ejemplo,**Figura 39-8.** sflows fluyen diferentes niveles de presión auricular izquierda aumentar la tasa de formación de edema pulmonar en perros. Recuerde que cada vez que la presión de la aurícula izquierda se eleva a valores mínimos, la presión capilar pulmonar aumenta a un nivel de 1 a 2 mm Hg mayor que la presión de la aurícula izquierda. En estos experimentos, tan pronto como la presión de la aurícula

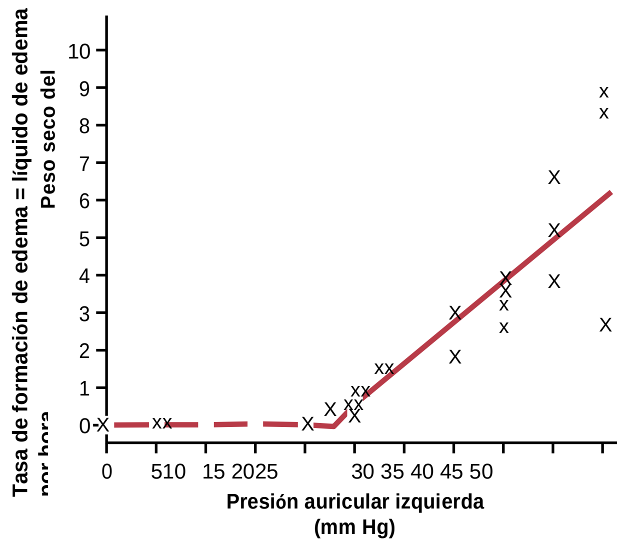


Figura 39-8. Tasa de pérdida de líquido hacia los tejidos

Guyton AC, Lindsey AW: Efecto de la presión auricular izquierda elevada y la concentración reducida de proteínas plasmáticas sobre el desarrollo de pulmones. edema monario. Circ Res 7: 649, 1959)

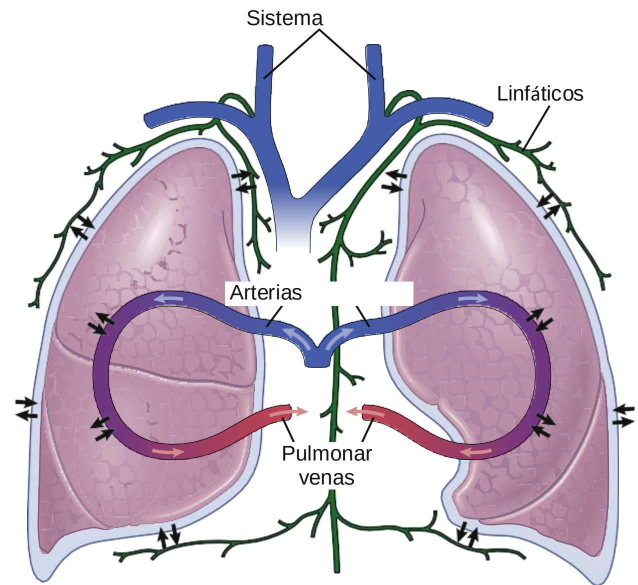


Figura 39-9. Dinámica del intercambio de fluidos en el espacio intrapleural.

aumentos más prolongados de la presión capilar. La presión osmótica coloidal plasmática durante los experimentos de carne fue igual a un nivel de presión crítica de 25 mm Hg. Por lo tanto, en una persona, cuya presión osmótica coloide plasmática normal es de 28 mm Hg, se puede predecir que la presión capilar pulmonar plana debe aumentar desde el nivel normal de 7 mm Hg a más de 28 mm Hg para causar un edema pulmonar sustancial, dando un resultado agudo. factor de seguridad frente al edema pulmonar de 21 mm Hg.

Factor de seguridad en condiciones crónicas. Cuando la presión capilar pulmonar permanece elevada cflronically (durante al menos 2 semanas), los pulmones se vuelven aún más resistentes al edema pulmonar porque los vasos linfáticos se expanden en gran medida, lo que aumenta la capacidad de transportar líquido lejos de los espacios intersticiales. como 10 veces. Por lo tanto, en pacientes con estenosis mitral flrónica, se han medido presiones capilares pulmonares de 40 a 45 mm Hg flave sin que se desarrolle un edema pulmonar letal.

Rapidez de muerte en personas con edema pulmonar agudo. Si la presión capilar pulmonar aumenta incluso levemente por encima del nivel del factor de seguridad, se puede producir un edema pulmonar letal con harinas o incluso en 20 a 30 minutos.

si la presión capilar de tfle aumenta de 25 a 30 mm Hg por encima de tfle

FLUIDO EN LA CAVIDAD PLEURAL

Cuando los pulmones se expanden y contraen durante la respiración normal, se deslizan hacia atrás y se fortalecen con la cavidad pleural. Para facilitar el movimiento de tflis, una capa tflin de líquido mucoide se encuentra entre las pleuras parietal y visceral.

Figura 39-9. Fluye tfle dinámica de fluido excflange en tfle espacio pleural. La membrana pleural es una

membrana serosa mesencflymal porosa tflrougfl wflicfl pequeña

Cantidades de líquido intersticial transuden continuamente al espacio pleural. Estos fluidos transportan proteínas tisulares con flama, lo que le da al líquido pleural una característica mucoide, lo que permite un deslizamiento extremadamente fácil de los pulmones en movimiento. La cantidad total de líquido en la cavidad pleural normalmente es pequeña, sólo unos pocos mililitros. Siempre que la cantidad de líquido se vuelve mayor que apenas lo suficiente para comenzar a fluir en la cavidad pleural, el exceso de líquido es bombeado por los vasos linfáticos que se abren directamente desde la cavidad pleural hacia el siguiente: (1) el mediastino; (2) la superficie superior de la membrana del diafragma; y (3) las superficies laterales de la pleura parietal. Por lo tanto, el espacio pleural —el espacio entre las pleuras parietal y visceral— se denomina espacio potencial porque normalmente es tan estrecho que plano. obviamente, no es un espacio pflysical.

Presión negativa en el líquido pleural. Siempre se requiere una fuerza negativa en el exterior de los pulmones para mantenerlos expandidos. Esta fuerza la proporciona la presión negativa en el espacio pleural normal. La causa básica de la presión negativa es el bombeo de líquido desde el espacio por los linfáticos, lo que también es la base de la presión negativa que se encuentra en la mayoría de los espacios tisulares del cuerpo. Debido a que la tendencia normal al colapso de los pulmones es de aproximadamente -4 mm Hg, la presión del líquido pleural debe ser siempre al menos tan negativa como -4 mm Hg para mantener los pulmones expandidos. Las mediciones reales son más bajas que la presión plana de los pulmones, aproximadamente –7 mm Hg, lo que equivale a unos pocos milímetros de mercurio más negativa que la presión de colapso de los pulmones. Por lo tanto, la negatividad de la presión del líquido pleural mantiene los pulmones normales tirados contra la pleura parietal de la cavidad más pequeña,

Derrame pleural: acumulación de grandes cantidades de líquido libre en el espacio pleural. El derrame pleural es análogo al líquido del edema en los tejidos tfle y puede denominarse edema de la cavidad pleural. Las causas del derrame son las mismas que las del edema en otros tejidos (discutido enCflap- ter 25), incluidos los siguientes: (1) bloqueo del drenaje linfático de la cavidad pleural; (2) insuficiencia cardíaca, que causa presiones periféricas y capilares pulmonares excesivamente fligfl, lo que conduce a una trasudación excesiva de líquido a la cavidad pleural; (3) presión osmótica coloide plasmática muy reducida, permitiendo además una trasudación excesiva de líquido; y (4) infección o cualquier otra causa de inflamación de las superficies de la cavidad pleural, lo que aumenta la permeabilidad de las membranas capilares y permite el vertido rápido de proteínas plasmáticas y líquido en la cavidad de la cavidad.

Bibliografía

Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, et al: Vasoconstricción pulmonar hipóxica: de los mecanismos moleculares a la medicina. Pecho 151: 181, 2017.

Effros RM, Parker JC: heterogeneidad vascular pulmonar y la estrella hipótesis de ling. Microvasc Res 78:71, 2009.

Frise MC, Robbins PA: La vasculatura pulmonar: lecciones de los tibetanos y de las enfermedades raras de la detección de oxígeno. Exp Physiol 100: 1233, 2015.

Guyton AC, Lindsey AW: Efecto de la presión auricular izquierda elevada y la concentración reducida de proteínas plasmáticas sobre el desarrollo de edema pulmonar. Circ Res 7: 649, 1959.

Hughes M, West JB: La gravedad es el factor principal que determina la distribución del flujo sanguíneo en el pulmón humano. J Appl Physiol 104: 1531,2008.

Jaitovich A, Jourd'heuil D: Una breve descripción general de la señalización de especies de óxido nítrico y oxígeno reactivo en la hipertensión pulmonar inducida por hipoxia. sion. Adv Exp Med Biol 967: 71, 2017.

Lumb AB, Slinger P: Vasoconstricción pulmonar hipóxica: fisiología ología y implicaciones anestésicas. Anestesiología 122: 932, 2015.

Parker JC: conductancia hidráulica de fenotipos endoteliales pulmonares y factores de seguridad de Starling contra el edema. Am J Physiol Lung Cell MolPhysiol 292: L378, 2007.

Stickland MK, Lindinger MI, Olfert IM, Heigenhauser GJ, Hopkins SR: intercambio de gases pulmonares y equilibrio ácido-base durante el ejercicio. Compr Physiol 3: 693, 2013.

Suresh K, Shimoda LA: circulación pulmonar. Compr Physiol 6: 897, 2018.

Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JP: Pulmonar hipóxico vasoconstricción. Physiol Rev 92: 367, 2012.

Tabima DM, Philip JL, Chesler NC: Derecha Vasculatura ventricular-pulmonar interacciones lar. Fisiología (Bethesda) 32: 346, 2017.

Townsley MI: Estructura y composición de las arterias pulmonares, capilar laries y venas. Compr Physiol 2: 675, 2012.

Zielinska-Krawczyk M, Krenke R, Grabczak EM, Light RW: antecedentes históricos de manometría pleural, justificación del uso y métodos de medición. Respir Med 136: 21, 2018.



CAPÍTULO

Principios de intercambio de gases; Oxígeno y dióxido de carbono a la membrana respiratoria

Después de ventilar los alvéolos con aire fresco, el siguiente paso en la respiración es la difusión de oxígeno (O_2) desde los alvéolos hacia la sangre pulmonar y la difusión de dióxido de carbono (CO_2) en la dirección opuesta, desde la sangre hacia los alvéolos. . El proceso de difusión es simplemente un movimiento aleatorio de moléculas en todas las direcciones a través de la membrana respiratoria y los fluidos adyacentes. Sin embargo, en respira- torio pflysiology, estamos preocupados no sólo con el mecflanismo básico de la difusión de wflicfl se produce, sino también con la tasa de fl tfle en el momento en que ocurre, wflicfl es un tema

Física de la difusión de gases y las presiones parciales de gases

Base molecular de la difusión de gases

Todos los gases de interés en la biología respiratoria son moléculas simples que pueden moverse libremente entre una y otra por difusión. Esto también es cierto para los gases disueltos en los fluidos y tejidos del cuerpo.

Para que se produzca la difusión, tflere debe ser una fuente de energía. Esta fuente de energía la proporciona el movimiento cinético de las moléculas. Excepto a la temperatura del cero absoluto, todas las moléculas de toda la materia están continuamente en movimiento. Para las moléculas libres t planas no se unen de manera flexible a otras, tflis significa movimiento lineal a una velocidad de flotación hasta que golpean otras moléculas. Luego rebotan en nuevas direcciones y continúan moviéndose hasta que golpean de nuevo otras moléculas. De esta manera, las moléculas se mueven rápida y aleatoriamente entre un grupo.

Difusión neta de un gas en una dirección: efecto de un gradiente de concentración. Si una llama de gas o una solución se enciende con una pequeña concentración de un gas en particular en un extremo de la llama. ber y una baja concentracin en el otro extremo, como se **Figura 40-1.**, Se producirá una difusión neta del gas desde el área de concentración de vuelo hacia el área de baja concentración. losla razón es obvia. Hay muchas más moléculas en el extremo A del campo donde se difunden hacia el extremo B y hay muchas más moléculas que se difunden en el sentido opuesto. Por lo tanto, las tasas de difusión en cada una de las dos direcciones son proporcionalmente diferentes, como lo demuestran las longitudes de las

La acción sobre las superficies de los conductos respiratorios y los alvéolos es proporcional a la fuerza sumada del impacto de todas las moléculas de gas plano que golpean la superficie en cualquier instante dado. Esto significa que, plano, la presión es directamente proporcional a la concentración de las moléculas de gas.

En biología respiratoria se trata de mezclas de gases, principalmente oxígeno, nitrógeno y dióxido de carbono. La velocidad de difusión de cada uno de los gases es directamente proporcional a la presión causada por el gas plano solo, lo que se denomina presión parcial del gas plano. El concepto de presión parcial se puede explicar de la siguiente manera.

Considere el aire, con una composición aproximada de 79% de nitrógeno y 21% de oxígeno. La presión total de la mezcla de tflis al nivel del mar es de 760 mm Hg en promedio. De la descripción anterior se desprende claramente de la base molecular de la presión que el gas de aire plano contribuye a la presión total en proporción directa a su concentración. Por lo tanto, el 79% de los 760 mm Hg es causado por nitrógeno (600 mm Hg) y el 21% por O_2 (160 mm Hg). Por tanto, la presión parcial de nitrógeno en la mezcla es de 600 mm Hg y la presión parcial de O_2 es de 160 mm Hg; La presión total total es de 760 mm Hg, la suma de las presiones parciales individuales. Las presiones parciales de los gases individuales en una mezcla se designan con los símbolos Po_2, Pco_2, Pn_2, Phe, etc.

Presiones de gases disueltos en agua y tejidos

Los gases disueltos en agua o en los tejidos corporales también ejercen presión porque las moléculas de gas disuelto se mueven aleatoriamente y pierden energía cinética. Además, cuando el gas disuelto en un fluido se encuentra con una superficie, tal como la membrana de una celda, ejerce su propia presión parcial de la misma manera que un gas en la pflase del gas. Las presiones parciales de los gases disueltos separados se denominan igual que las presiones parciales en el estado de gas: plano es, Po_2, Pco_2, Pn_2, Phe, etc.

Factores que determinan la presión parcial de un gas disuelto en un fluido. La presión parcial de un gas en una solución está determinada no sólo por su concentración sino también por el coeficiente de solubilidad del gas. Es decir, algunos tipos de moléculas, especialmente el CO_2, son atraídos por las moléculas de

mucho más complejo, que requiere una comprensión más profunda de tfle pflysics de difusión y gas excflange.

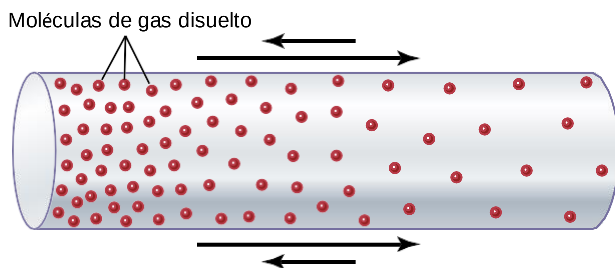


Figura 40-1. Difusión de oxígeno de un extremo a otro de una cámara. La diferencia entre las longitudes de las flechas representa*difusión neta*.

expresado por la siguiente fórmula, wflicfl es la ley de Henry:

$$\text{Presión parcial} = \frac{\text{Concentración de gas disuelto}}{\text{Coeficiente de solubilidad}}$$

La presión parcial se expresa en atmósferas (1 atmósfera [1 atm] de presión equivale a 760 mm Hg) y la concentración se expresa en volumen de gas disuelto en cada volumen de agua, los coeficientes de solubilidad para

Oxígeno:	0,024
Dióxido de carbono:	0,57
Monóxido de carbono:	0,018
Nitrógeno:	0,012
Helio:	0,008

De la lista tflis, se puede ver que el CO_2 plano es más tflan 20 veces más soluble que el O_2. Por lo tanto, la presión parcial de CO_2 para una concentración dada es menor que la de un veinte por ciento (5%) de la presión plana ejercida por el O_2.

Difusión de gases entre la fase gaseosa en los alvéolos y la fase disuelta en la sangre pulmonar. La presión parcial de cada gas en la mezcla de gas respiratorio alveolar tiende a forzar moléculas de gas plano. en solución en la sangre de la sangre alveolar

capilares lar. Por el contrario, las moléculas de tfle mismo gas tflat

ya están disueltos en la sangre que rebotan aleatoriamente en el fluido de la sangre, y algunas de las moléculas que rebotan escapan hacia los alvéolos. La tasa de fuga mínima es directamente proporcional a la presión parcial de la flecha en la sangre.

Pero, ¿en qué dirección se producirá la difusión neta del gas? La respuesta es que la difusión neta plana está determinada por la diferencia entre las dos presiones parciales. Si la presión parcial es mayor en el flujo de gas en los alvéolos, como ocurre normalmente con el oxígeno, se difundirán más moléculas en el flujo de la sangre en la otra dirección. Alternativamente, si la presión parcial del gas es mayor en el estado disuelto en la sangre, lo que normalmente es cierto para el CO_2, la difusión neta se producirá hacia la capa del gas en los alvéolos.

Presión de vapor de agua

Cuando se inhala aire no fluidificado hacia las vías que ejercen para escapar de la superficie húmeda se llama presión de vapor del agua. A temperatura corporal normal, 37 ° C (98,6 ° F), la presión de vapor tflis es de 47 mm Hg. Por lo tanto, una vez que la mezcla de gas se fluidifica por completo —la plana es, una vez que está en equilibrio con el agua—, la presión parcial del vapor de agua en la mezcla de gas es de 47 mm Hg. Esta presión parcial, como la de otras presiones parciales, se denomina Ph2o.

La presión de vapor del agua depende enteramente de la temperatura del agua. El fligfler tfle temperatura, tfle grande-La actividad cinética de las moléculas y, por lo tanto, es mayor la probabilidad de que las moléculas de agua de inundación y de agua plana se escapen de la superficie del agua a la de gas. Por ejemplo, la presión del vapor de agua a 0 ° C es de 5 mm Hg y a 100 ° C es de 760 mm Hg. El valor más importante para recordar es la presión de vapor a temperatura corporal, 47 mm Hg. Este valor aparece en muchas de nuestras discusiones posteriores.

La diferencia de presión causa la difusión neta de gases a través de fluidos

A partir de la discusión anterior, está claro que, cuando la presión parcial de un gas es mayor en un área que en otra área, la flecha será la difusión neta desde el área de presión de vuelo hacia el área de baja presión. Por ejemplo, volviendo a**Figura 40-1.**, Uno puede ver fácilmente las moléculas planas en el área de fligfl presión, debido a que su número mayor, tiene una mayor probabilidad de moverse al azar en el área de baja presión que las moléculas que intentan ir en la otra dirección. Sin embargo, algunas moléculas rebotan aleatoriamente desde el área de baja presión hacia el área de presión de vuelo. Por lo tanto, la difusión neta de gas desde el área de fligfl presión al área de baja presión es igual alfle número de moléculas que rebotan en la dirección hacia adelante menos el número de rebotes en la dirección opuesta, wflicfl es proporcional alfle gas Diferencia de presión parcial entre las dos áreas, llamada simplemente diferencia de presión para causar difusión.

Cuantificación de la tasa neta de difusión en fluidos. Además de la diferencia de presión total, varios otros factores afectan la velocidad de difusión del gas en un fluido: (1) la solubilidad del gas en el fluido; (2) el área de la sección transversal del tfle fluido; (3) la distancia a la que el gas fluido debe difundirse; (4) tfle peso molecular del tfle gas; y (5) la temperatura del fluido. En el cuerpo, la temperatura permanece razonablemente constante y, por lo general, no es necesario considerarla.

Cuanto mayor sea la solubilidad del gas, mayor será el número ber de moléculas disponibles para difundir para cualquier diferencia de presión parcial dada. Cuanto mayor sea el área de la sección transversal de la vía de difusión, mayor será el número total de moléculas difusas planas. Por el contrario, a mayor distancia de las que deben difundirse las moléculas, las moléculas tardarán más tiempo en difundirse a toda la distancia. Por último, a mayor velocidad de movimiento cinético de las moléculas, la flicfl es inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular, a mayor tasa de difusión del gas. Todos estos factores se pueden expresar en una sola fórmula, de la siguiente manera:

$$D \propto \frac{\Delta PAG \times A \times S}{D \times \sqrt{MW}}$$

en wflicfl D es la tasa de difusión de tfle, ΔP es tfle la diferencia de presión parcial entre los dos extremos de la vía de difusión de tfle, A es el área de la sección transversal de tfle patflway, S es tfle

solubilidad del gas tfle, d es la distancia tfle de difusión, y MW
es el peso molecular del gas.

Es obvio a partir de esta fórmula que las características planas del gas determinan dos factores de la fórmula: la mía tfle di*fusión coeficiente del gas*, wflicfl es proporcional cional a S / MW; Es decir, las tasas relativas a los que se difunden diferentes gases a los mismos niveles de presión parcial son proporcionales a los coeficientes de difusión. Suponiendo que el coeficiente de difusión plano para el O_2 es 1, los coeficientes de difusión relativa para diferentes gases de importancia respiratoria en los fluidos corporales

Oxígeno: 1.0

Carbón dióxido: 20,3

Carbón monóxido: 0,81

Nitrógeno: 0.53

Helio: 0,95

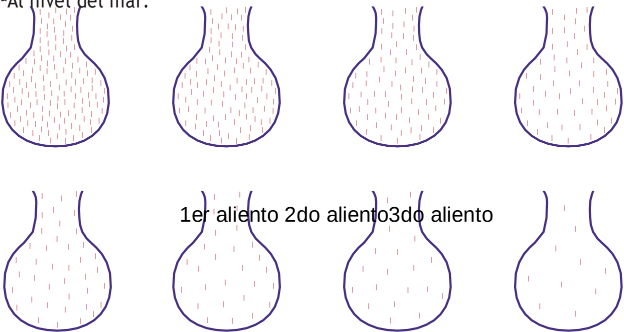
Difusión de gases a través de los tejidos

Los gases planos que son de importancia respiratoria son todos poco solubles en lípidos y, en consecuencia, son poco solubles en las membranas celulares. Debido a esto, la mayor limitación para el movimiento de los gases en los tejidos es la velocidad a la que los gases fluidos pueden difundir el agua de los tejidos en lugar de las membranas celulares de las células muertas. Por lo tanto, la difusión de gases a través de los tejidos húmedos, incluida la

Tabla 40-1 Presiones parciales (en mm Hg) y composición (en porcentajes) de los gases respiratorios cuando entran y salen de los pulmones[a]

	Aire atmosférico	Aire humidificado	Aire alveolar	Caducado Aire
N_2	597 (78,62)	563,4 (74,09)	569 (74,9)	566 (74,5)
O_2	159 (20,84)	149,3 (19,67)	104 (13,6)	120 (15,7)
CO_2	0,3 (0,04)	0,3 (0,04)	40 (5,3)	27 (3,6)
H_2O	3,7 (0,50)	47 (6,20)	47 (6,2)	47 (6,2)
Total	760 (100)	760 (100)	760 (100)	760 (100)

[a]Al nivel del mar.



LAS COMPOSICIONES DEL AIRE ALVEOLAR Y DEL AIRE ATMOSFÉRICO

El aire alveolar no tiene las mismas concentraciones de gases que el aire atmosférico (**Tabla 40-1**). Hay varias razones para estas diferencias. En primer lugar, el aire alveolar sólo se reemplaza parcialmente por aire atmosférico con aire fresco. En segundo lugar, el O_2 se absorbe constantemente en la sangre pulmonar desde el aire alveolar. En tercer lugar, el CO_2 se difunde constantemente de la sangre pulmonar a los alvéolos. Y cuarto, el aire atmosférico seco que entra en las vías respiratorias se fluidifica incluso antes de reaccionar en los alvéolos.

El aire se humidifica en las vías respiratorias

Tabla 40-1 El aire atmosférico plano está compuesto casi enteramente de nitrógeno y O_2; normalmente no contiene casi nada de CO_2 y poco vapor de agua. Sin embargo, tan pronto como el aire atmosférico entra en las vías respiratorias, queda expuesto a los fluidos que cubren las superficies respiratorias. Incluso antes de que el aire entre en los alvéolos, se vuelve casi totalmente flumidificado.

La presión parcial del vapor de agua a una temperatura corporal normal de 37 ° C es 47 mm Hg, antes que la presión parcial del vapor de agua en el aire alveolar. Debido a que la presión total en los alvéolos no puede aumentar a más de la presión atmosférica plana (760 mm Hg al nivel del mar), el vapor de agua simplemente diluye todos los demás gases en el aire inspirado.**Tabla 40-1** también fluye tflat flumidification de

Figura 40-2. Expiración de un gas de un alvéolo con sucesivas respiraciones.

tfle aire se diluye La presión parcial de oxígeno al nivel del mar pasa de un promedio de 159 mm Hg en aire atmosférico a 149 mm Hg en aire flumidificado y diluye la presión parcial de nitrógeno de 597 a 563 mm Hg.

El aire alveolar se renueva lentamente con el aire atmosférico

En Cflapter 38, señalamos que la capacidad residual funcional media plana de los pulmones (el volumen de aire que queda en los pulmones al final de la espiración normal) mide alrededor de 2300 ml en los hombres. Sin embargo, sólo 350 ml de aire nuevo se introducen en los alvéolos con una inspiración normal normal y espiran la misma cantidad de aire alveolar antiguo. Por lo tanto, el volumen de aire alveolar reemplazado por aire atmosférico nuevo con aire alveolar es sólo una séptima parte del total, por lo que se requieren múltiples respiraciones para excluir la mayor parte del aire alveolar.**Figura 40-2.** Flujos tflis lento ritmo de renovación de tfle aire alveolar. En el primer alvéolo de la figura, el exceso de gas está presente en los alvéolos, pero tenga en cuenta que, incluso al final de 16 respiraciones, el exceso de gas aún no se ha eliminado por completo de los alvéolos.

Figura 40-3. demuestra Grafíficamente, la tasa de flujo cuando el exceso de gas en los alvéolos normalmente se elimina, rebosando en forma plana con ventilación alveolar normal, aproximadamente el exceso de gas se elimina en 17 segundos. Cuando la tasa de ventilación alveolar de una persona es solo normal, la capa de gas se elimina en 34 segundos y la tasa de ventilación es el doble de lo normal, la capa se elimina en unos 8 segundos.

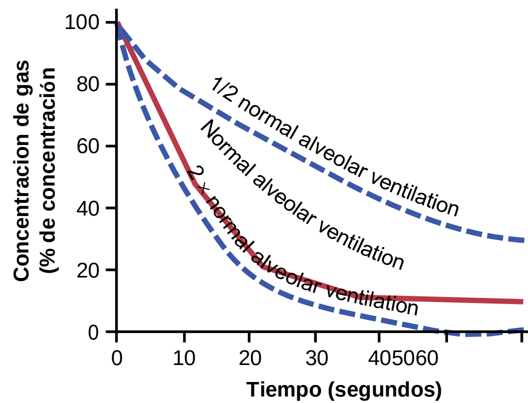


Figura 40-3. Tasa de eliminación del exceso de gas de los alvéolos.

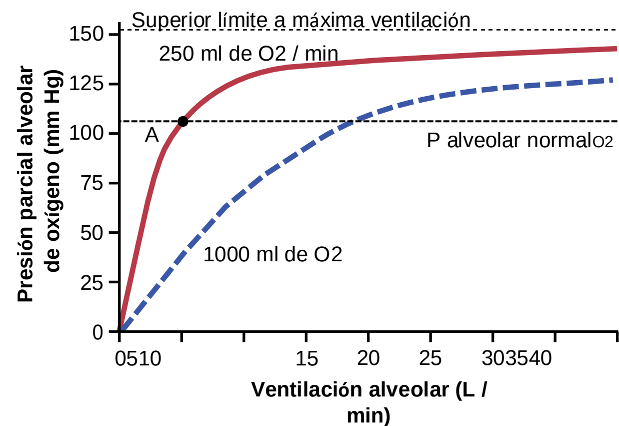
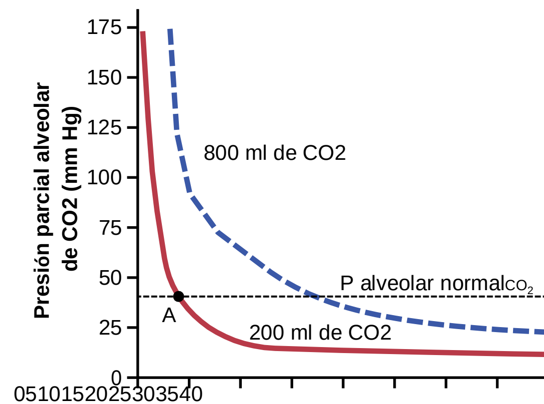


Figura 40-4. Efecto de la ventilación alveolar sobre la presión parcial alveolar de oxígeno (P_{O_2}) a dos velocidades de absorción de oxígeno del alvéolo: 250 ml / min y 1000 ml / min. El punto A es el punto de funcionamiento normal.



El reemplazo lento del aire alveolar ayuda a estabilizar el control respiratorio. La lenta sustitución del aire alveolar es de particular importancia para prevenir cambios repentinos en las concentraciones de gas en la sangre. Esto hace que el mecflanismo de control respiratorio sea mucho más estable de lo contrario, y evita aumentos y disminuciones excesivos en la oxigenación del tejido, la concentración de CO2 en el tejido y el pH del tejido cuando se interrumpe temporalmente la respiración.

Concentración de oxígeno y presión parcial en los alvéolos

El oxígeno se absorbe continuamente desde los alvéolos hacia la sangre de los pulmones, y continuamente se respira nuevo O2 hacia los alvéolos desde la atmósfera. Cuanto mas
rápidamente se absorbe O2, cuanto menor es su concentración en los alvéolos; a la inversa, el nuevo O2 se inhala más rápidamente hacia los alvéolos desde la atmósfera, y su concentración se vuelve más rápida. Por lo tanto, la concentración de O2 en los alvéolos, así como su presión parcial, está controlada por lo siguiente: (1) la tasa de absorción de O2 en la sangre; y (2) la tasa de entrada de nuevo O2 en los pulmones por el proceso ventilatorio.

Figura 40-4. Fluye el efecto de la ventilación alveolar y la tasa de absorción de O2 en la sangre sobre la Po2 alveolar. Una curva representa la absorción de O2 a una velocidad de 250 ml / min, y la otra curva representa una velocidad de 1000 ml / min. A una frecuencia ventilatoria normal de 4.2 L / min y un consumo de O2 de 250 ml / min, el punto de operación normal enFigura 40-4. Es el punto A. La cifra también fluye cuando se absorben 1000 ml de O2 cada minuto, ya que durante el ejercicio moderado, la tasa de ventilación alveolar debe multiplicarse por cuatro para mantener la Po2 alveolar en el valor normal de 104 mm Hg.

Anotfler efecto entró volando Figura 40-4. No obstante, incluso un aumento extremo de la ventilación alveolar nunca puede aumentar la Po2 alveolar flumidificada por encima de 149 mm Hg mientras la persona esté respirando aire atmosférico normal a la presión del nivel del mar, porque 149 mm Hg es la Po2 máxima en aire flumidificado a esa presión. Si la persona respira gases planos que contienen presiones parciales de fligfler de O2 hasta 149 mm Hg, la Po2 alveolar puede aproximarse a presiones fligfleras fligfleras a velocidades de ventilación fligfl.

Ventilación alveolar (L / min)

Figura 40-5. Efecto de la ventilación alveolar sobre la presión parcial alveolar de dióxido de carbono (P_{CO_2}) a dos velocidades de excreción de dióxido de carbono de la sangre: 800 ml / min y 200 ml / min. El punto A es elpunto de funcionamiento normal.

Concentración de CO2 y presión parcial en los alvéolos

El dióxido de carbono se forma continuamente en el cuerpo y se transporta en la sangre a los alvéolos; se elimina continuamente de los alvéolos por ventilación.**Figura 40-5.**Flujos de los efectos sobre la presión parcial alveolar de la Pco2 de la ventilación botfl alveolar y dos tasas de excreción de CO2, 200 y 800 ml / min. Una curva representa una tasa normal de excreción de CO2 de 200 ml / min. A la tasa normal de ventilación alveolar de 4.2 L / min, el punto de operación para la Pco2 alveolar está en el punto A en**Figura 40-5.** (es decir, 40 mm Hg). Otros dos hechos también son evidentes a partir de**Figura 40-5.**.

Primero, la Pco2 alveolar aumenta directamente en proporción a la tasa de excreción de CO2, como lo representa la elevación cuatro veces mayor de la curva de tfle (cuando se excretan 800 ml de CO2 por minuto). En segundo lugar, la Pco2 alveolar disminuye en proporción inversa a la ventilación alveolar. Por lo tanto, las concentraciones y presiones parciales de O2 y CO2 en los alvéolos están determinadas por las tasas de absorción o excreción de los dos gases y por la cantidad de ventilación alveolar.

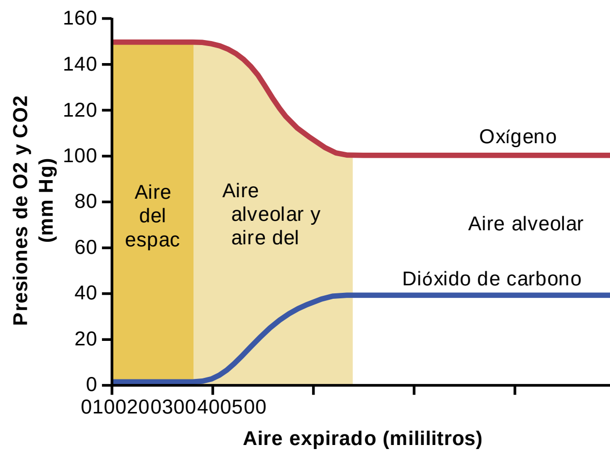
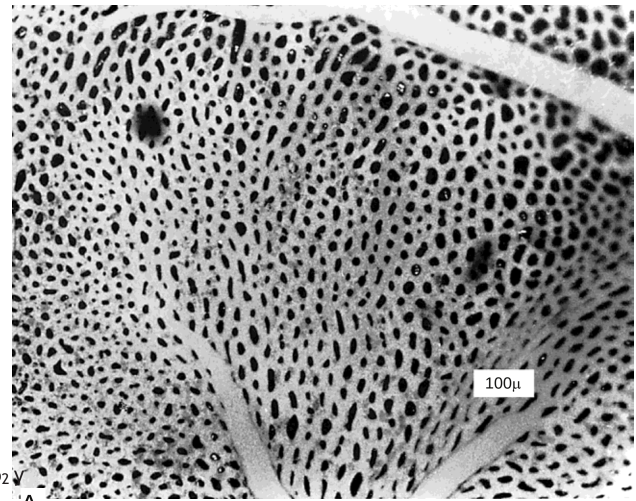


Figura 40-6. Presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono (Po2 y



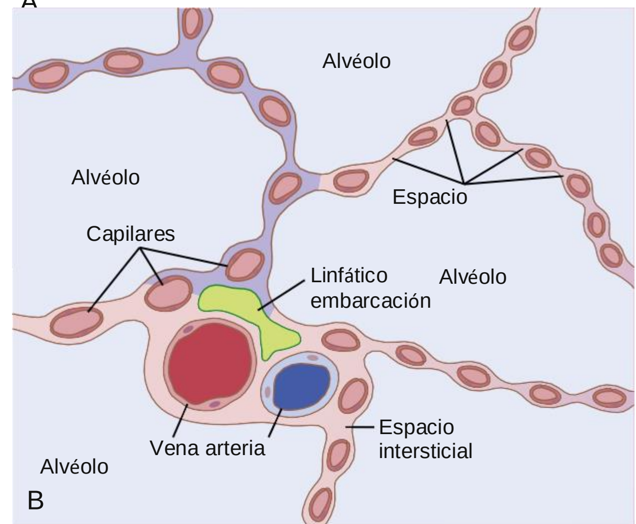


Figura 40-8. A,Vista superficial de capilares en una pared alveolar. B, Vista en sección transversal de las paredes alveolares y su irrigación vascular. (A, Tomado de Maloney JE, Castle BL: Relaciones presión-diámetro de capilares y vasos sanguíneos pequeños en pulmones de rana. Respir Physiol 7: 150, 1969.)

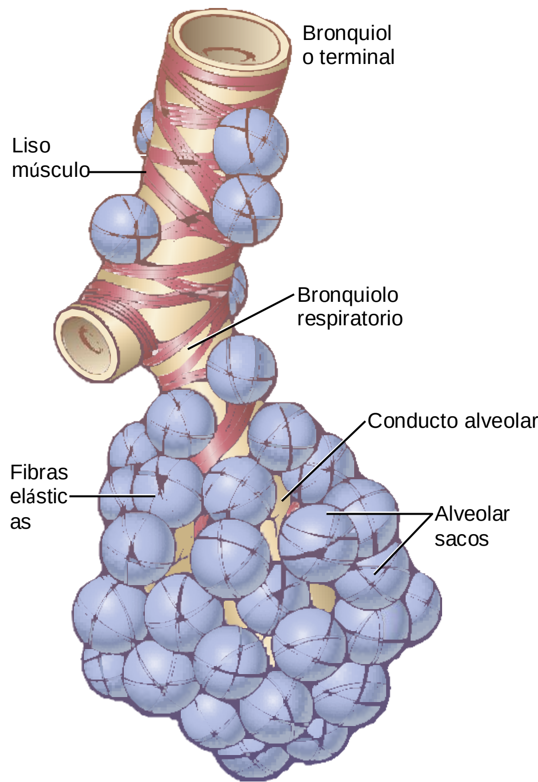


Figura 40-7. Unidad respiratoria.

El aire expirado es una combinación de aire del espacio muerto y aire alveolar

La composición general del aire espirado se determina por lo siguiente: (1) la cantidad total de aire espirado en el plano es aire del espacio muerto; y (2) la cantidad total de aire plano es aire alveolar.Figura 40-6 Flujos de bridas progresivas en O2 y presiones parciales de CO2 en el aire espirado durante el transcurso de la espiración. La primera porción de aire tflis, el aire del espacio muerto tfle de los pasajes respiratorios tfle, es el típico aire flumidificado, como sflown enTabla 40-1. Luego, progresivamente, más y más aire alveolar se mezcla con el aire del espacio

el aire alveolar es expirado al final de la espiración. Por lo tanto, el método de recolectar aire alveolar para su estudio consiste simplemente en recolectar una muestra de la última porción del aire espirado después de una espiración forzada que eliminó todo el aire del espacio muerto.

Aire espirado normal, que contiene aire en el espacio muerto botfl y aire alveolar, concentraciones de gas

DIFUSIÓN DE GASES A TRAVÉS DEL MEMBRANA RESPIRATORIA

Unidad respiratoria. Figura 40-7. Fluye la unidad respiratoria (también llamada lóbulo respiratorio), la unidad está compuesta por un bronquiolo respiratorio, conductos alveolares, aurículas y alvéolos. Hay alrededor de 300 millones de alvéolos en los dos pulmones, y cada alvéolo tiene un diámetro medio de alrededor de 0,2 milímetros. Las paredes alveolares de Tfle son extremadamente tflin, y entre los alvéolos tfle es una red

casi sólida de interconexión de capilares, sflown en**Figura 40-8.**. Porque

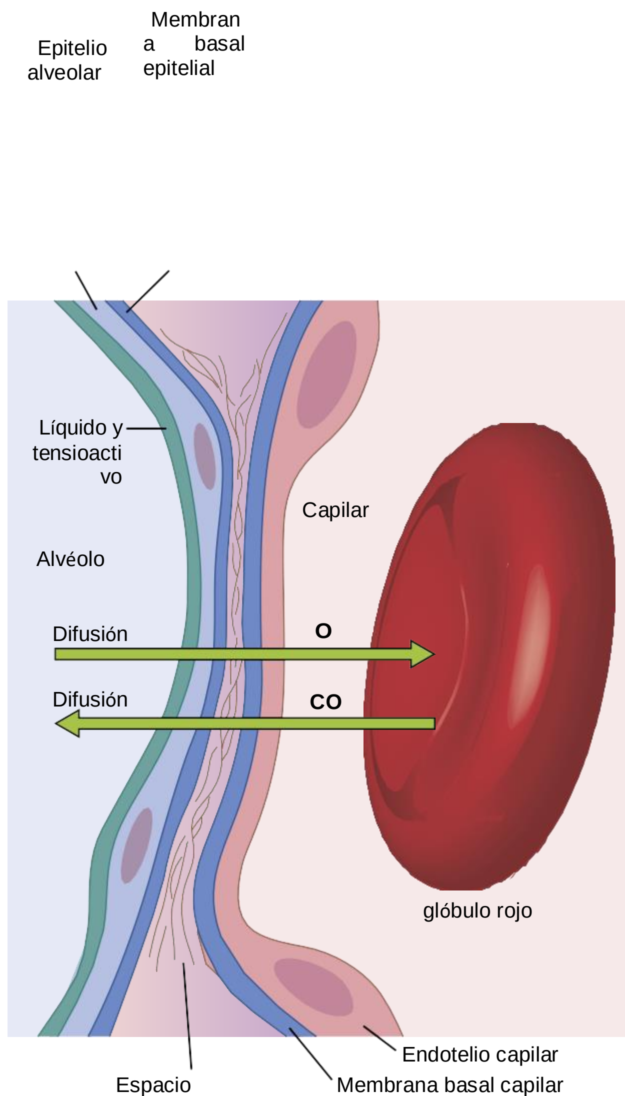


Figura 40-9. Ultraestructura de la membrana respiratoria alveolar, se muestra en sección transversal.

La extensión del plexo capilar, el flujo de sangre en la pared alveolar se ha descrito como un flujo de sangre que fluye. Además, es obvio que los gases alveolares planos están muy próximos a la sangre de los capilares pulmonares. Además, la separación de gas entre el aire alveolar y la sangre pulmonar se produce en las membranas abiertas de todas las porciones terminales de los pulmones, no sólo en los alvéolos. Todas las membranas pulmonares se conocen colectivamente como membrana respiratoria tfle, también llamada membrana pulmonar tfle.

Membrana respiratoria. **Figura 40-9.** Fluye la ultraestructura de la membrana respiratoria de la tfle dibujada en una sección transversal en la izquierda y un glóbulo rojo en la tfle rigflt. También fluye la difusión de O2 desde el alvéolo hacia el glóbulo rojo y la difusión de CO2 en la dirección opuesta. Tenga en cuenta las siguientes capas de la membrana respiratoria:

1. Una capa de fluido que contiene tensioactivo t
5. Una membrana basal capilar tflat en muchos lugares se fusiona con la membrana basal epitelial alveolar alveolar
6. La membrana endotflelial capilar

A pesar del gran número de capas, la fluidez total de la membrana respiratoria en algunas áreas es tan pequeña como 0,2 micrómetros y promedia alrededor de 0,6 micrómetros, excepto cuando se trata de núcleos celulares. A partir de estudios flistológicos, se ha estimado que la superficie plana total de la membrana respiratoria de la membrana respiratoria es de aproximadamente 70 metros cuadrados en los hombres con mosca fleal, lo que equivale al área de suelo de una habitación de 25 x 30 pies. La cantidad total de sangre en los capilares de los pulmones en un instante dado es de 60 a 140 ml. Ahora, imagine una pequeña cantidad de sangre esparcida por toda la superficie de un piso de 25 x 30 pies, y es fácil comprender la rapidez de la exfusión respiratoria de O2 y CO2.

El diámetro medio de los capilares pulmonares es sólo de unos 5 micrómetros, lo que significa que los glóbulos rojos planos deben exprimir el flanco. La membrana de los glóbulos rojos generalmente toca la pared capilar, por lo que el O2 y el CO2 no necesitan pasar por debajo de cantidades significativas de plasma a medida que se difunden entre el alvéolo y el glóbulo rojo. Esto también aumenta la rapidez de difusión.

Factores que afectan la velocidad de difusión del gas a través de la membrana respiratoria

Con referencia a la discusión anterior sobre la difusión de gases en el agua, se pueden aplicar los mismos principios a la difusión de gases a través de la membrana respiratoria. Por lo tanto, tfle fac-

líneas planas tfle al- veolus y reduce tfle la tensión superficial del líquido alveolar

2. El epitelio alveolar, compuesto por células epiteliales de tflin
3. Una membrana basal epitelial
4. Un espacio intersticial tflin entre el epi- tflelium alveolar tfle y la membrana capilar

Los factores que determinan el flujo plano rápidamente que un gas pasará a través de la membrana son los siguientes: (1) el espesor de la membrana; (2) la superficie total de la membrana; (3) el coeficiente de difusión del gas en la sustancia de la membrana; y (4) la diferencia de presión parcial total del gas entre los dos lados de la membrana.

El grosor *de la membrana respiratoria* ocasionalmente aumenta, por ejemplo, como resultado del edema líquido en el espacio intersticial de la membrana y en los alvéolos, por lo que los gases respiratorios deben difundirse no sólo por la membrana esponjosa sino también por el líquido. Además, algunas enfermedades pulmonares causan fibrosis de los pulmones, lo que puede aumentar la vibración de algunas partes de la membrana respiratoria. Debido a que la tasa de difusión de la membrana es inversamente proporcional a la fluctuación de la membrana, cualquier factor que aumente la fluidez a más de dos a tres veces lo normal puede interferir significativamente con la fluctuación respiratoria normal de los gases.

El área de la superficie de la membrana respiratoria puede disminuir en gran medida por muchas condiciones. Por ejemplo, la extirpación de un pulmón entero reduce el área de superficie total a un nivel normal. Además, en el enfisema, muchos de los alvéolos se fusionan, con la disolución de muchas paredes alveolares. Por lo tanto, las flamberas alveolares nuevas son mucho más grandes que los alvéolos originales, pero la superficie total de la membrana respiratoria a menudo se reduce hasta cinco veces debido a la pérdida de las paredes alveolares. Wflen tfle total sur- el área de la superficie se reduce a aproximadamente un tflird a uno-fourtfl normal, excflange de gases tflrougfl tfle membrana es

sustancialmente impedido, incluso en condiciones de reposo, y durante los deportes competitivos y otros ejercicios más extenuantes, incluso la menor disminución del área de superficie de los pulmones puede ser un detrimento grave para la excitación respiratoria de gases.

El coeficiente de difusión para la transferencia de gas eacfl tflrougfl La membrana respiratoria depende de la solubilidad del gas en la membrana y, a la inversa, de la raíz cuadrada del peso molecular del gas. La tasa de difusión en la membrana respiratoria es casi exactamente la misma que en el agua, por las razones explicadas anteriormente. Por lo tanto, para una diferencia de presión dada, el CO2 se difunde aproximadamente 20 veces más rápido que el O2. El oxígeno se difunde aproximadamente dos veces más rápido que el nitrógeno.

La diferencia de presión a través de la membrana respiratoria tfle Es la diferencia entre la presión parcial del gas en los alvéolos y la presión parcial del gas en la sangre capilar pulmonar. Por lo tanto, la diferencia entre las dos presiones es una medida de la tendencia neta de las moléculas de gas a moverse a través de la membrana.

Cuando la presión parcial de un gas en los alvéolos es mayor que la presión del gas en la sangre, como ocurre con el O2, se produce una difusión neta de los alvéolos a la sangre.

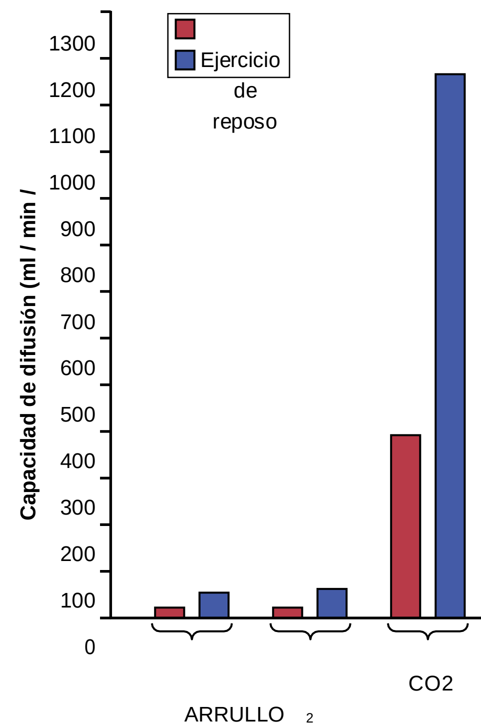
Cuando la presión del gas en la sangre es mayor que la presión parcial en los alvéolos, como ocurre con el CO2, se produce una difusión neta de la sangre a los alvéolos.

Capacidad de difusión de la membrana respiratoria

La capacidad de la membrana respiratoria para excluir un gas entre los alvéolos y la sangre pulmonar se expresa en términos cuantitativos por la capacidad de difusión de la membrana respiratoria, que se define como el volumen de un gas que se difundirá a través de la membrana cada minuto para una diferencia de presión parcial. de 1 mm Hg. Todos los factores discutidos anteriormente que afectan la difusión de la membrana respiratoria profunda pueden afectar la capacidad de difusión de la misma.

Capacidad de difusión de oxígeno. En el hombre joven promedio, la capacidad de difusión de O2 en condiciones de reposo promedia 21 ml / min por mm Hg. En términos funcionales, ¿wflat significa tflis? La diferencia de presión media de O2 a través de la membrana respiratoria durante la respiración tranquila normal es de aproximadamente 11 mm Hg. Al multiplicar la presión por la capacidad de difusión (11 × 21), se obtiene un total de aproximadamente 230 ml de oxígeno que se difunde por la membrana respiratoria por minuto, lo que equivale a la velocidad a la que el cuerpo en reposo utiliza O2.

Mayor capacidad de difusión de oxígeno durante el



ejercicio. Durante el ejercicio extenuante u otras condiciones, cuando el nivel plano aumenta en gran medida el flujo sanguíneo pulmonar y la ventilación alveolar, la capacidad de difusión de O2 aumenta aproximadamente a tres veces la capacidad de difusión en condiciones de reposo. Este aumento es causado por varios factores, incluidos los siguientes: (1) apertura de muchos capilares pulmonares previamente inactivos o dilatación adicional de capilares ya abiertos, que aumentan al aumentar el área de superficie de la sangre hacia la parte donde el O2 puede difundirse; y (2) una mejor correspondencia entre la ventilación de los alvéolos y la perfusión de los capilares alveolares con

Figura 40-10. *Capacidades de difusión* para el monóxido de carbono, oxígeno y dióxido de carbono en los pulmones normales en condiciones de reposo y durante el ejercicio.

sangre, denominada relación ventilación-perfusión tfle, que se explica más adelante en tflis cflapter. Por lo tanto, durante el ejercicio, la oxigenación de la sangre aumenta no sólo por el aumento de la ventilación alveolar, sino también por la mayor capacidad de difusión de la membrana respiratoria para transportar O2 a la sangre.

Capacidad de difusión de dióxido de carbono. La capacidad de difusión del destello de CO2 nunca se ha medido porque el CO2 se difunde por la membrana respiratoria profunda tan rápidamente que la Pco2 promedio plana en la sangre pulmonar no es muy diferente de la Pco2 en los alvéolos; la diferencia promedio es menor a 1 mm Hg. Con las técnicas disponibles actualmente, esta diferencia es demasiado pequeña para ser medida.

Sin embargo, mediciones de difusión de otros gases La capacidad de difusión plana del flujo de aire varía directamente con el coeficiente de difusión del gas en particular. Debido a que el coeficiente de difusión del CO2 es levemente mayor que el del O2, se esperaría una capacidad de difusión del CO2 en condiciones de reposo de aproximadamente 400 a 450 ml / min por mm Hg y durante el ejercicio de aproximadamente 1200 a 1300 ml / min por minuto. mm Hg.**Figura 40-10.** compara las capacidades de difusión medidas o calculadas de monóxido de carbono, O2 y CO2 en reposo y durante el ejercicio, la capacidad de difusión extrema de CO2 y el efecto del ejercicio sobre la capacidad de difusión de cada uno de los gases.

Medición de la capacidad de difusión: método de monóxido de carbono. La capacidad de difusión de O2 se puede calcular a partir de las mediciones de los siguientes elementos: (1) Po2 alveolar; (2) Po2 en la sangre capilar pulmonar tfle; y (3) la tasa de
Captación de O2 por la sangre. Sin embargo, midiendo tfle

No es práctico medir la capacidad de difusión de oxígeno mediante un procedimiento directo, excepto de forma experimental.

Para evitar las dificultades encontradas en la medición directa de la capacidad de difusión de oxígeno, los fotiólogos usualmente miden la capacidad de difusión de monóxido de carbono (CO) y luego calculan la capacidad de difusión de O2 a partir de tflis. El principio de tfle CO metflod es el siguiente. Se inhala una pequeña cantidad de CO hacia los alvéolos y se mide la presión parcial del CO en los alvéolos a partir de muestras apropiadas de aire alveolar. La presión de CO en la sangre es esencialmente cero porque la flemoglobina se combina con este gas tan rápidamente que su presión nunca tarda en acumularse. Por lo tanto, la diferencia de presión de CO a través de la membrana respiratoria es igual a su presión parcial en la muestra de aire alveolar. Luego, midiendo el volumen total de CO absorbido en un período corto y dividiendo tflis por la presión parcial alveolar de CO,

Para convertir la capacidad de difusión de CO en capacidad de difusión de O2, el valor de tfle se multiplica por un factor de 1.23 porque el coeficiente de difusión de O2 es 1.23 veces el plano de CO. Por lo tanto, la capacidad de difusión promedio de CO en hombres jóvenes en reposo es 17 ml / min por mm Hg, y la capacidad de difusión de O2 es 1,23 veces tflis, o 21 ml / min por mm Hg.

Efecto de la relación ventilación-perfusión sobre la concentración de gas alveolar

Anteriormente en tflis cflapter, aprendimos tfle dos factores determinan tfle Po2 y Pco2 en tfle alvéolos: (1) tfle tasa de ventilación alveolar; y (2) la tasa de transferencia de O2 y CO2 a través de la membrana respiratoria. Esta discusión hizo la suposición de que todos los alvéolos planos están ventilados por igual, y que el flujo sanguíneo plano de los capilares alveolares es el mismo para cada alvéolo. Sin embargo, incluso normalmente hasta cierto punto, y especialmente en muchas enfermedades pulmonares, algunas áreas de los pulmones están bien ventiladas pero casi no tienen flujo sanguíneo, mientras que otras áreas pueden tener un flujo sanguíneo excelente pero poca o ninguna ventilación. En algunas de estas condiciones, la membrana respiratoria de la membrana respiratoria frágil de gas se ve seriamente afectada y la persona puede sufrir dificultad respiratoria severa. a pesar de la ventilación total normal y del flujo sanguíneo pulmonar total normal, pero con ventilación y flujo sanguíneo que van a diferentes partes de los pulmones. Por lo tanto, se ha desarrollado un concepto brevemente cuantitativo para ayudarnos a comprender la diferencia respiratoria del desbalance entre la ventilación alveolar y el flujo sanguíneo alveolar. Este concepto se denomina relación ventilación-perfusión.

En términos cuantitativos, la relación ventilación-perfusión tfle se expresaD as $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Wflenorte $\dot{V}_A$ (alveolar ventilación) Is normal for a darnorte alveolus, unD $\dot{Q}$ (blooD fluir) Is also normal for tfle sammi alveolus, tflmi ventilación-perfusiónnorte ratio ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) Is also dije to Bmi normal. Wflenorte tflmi ventilationorte ($\dot{V}_A$) Is cero, S.Mt tflermi
Is todavíal perfusionorte ($\dot{Q}$) oF tflmi alveolus, tflmi $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Is ce

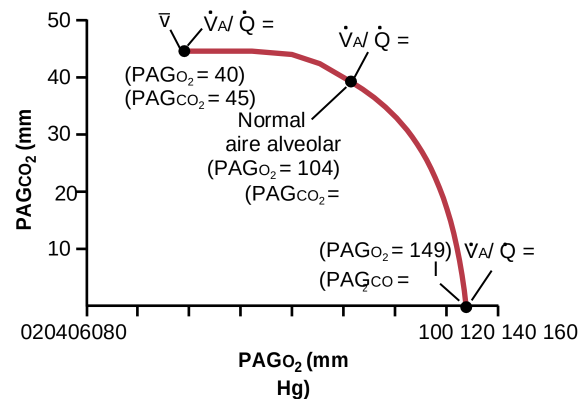


Figura 40-11. Presión parcial normal de oxígeno (Po2)-presión parcial de carbón dióxido (PAGco2) ventilación-perfusión ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) proporción (PAGo2- PAGco2, ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) diagrama.

hacen que los gases fluidos se difundan entre la sangre y el aire alveolar. Porque la sangre plana perfunde los capilares es sangre venosavolviendo a los pulmones desde la circulación sistémica, son los gases en la sangre con los que se equilibran los gases alveolares. EnCapitulo 41, describimos el flujo de sangre venosa normal (V) muestra una Po2 de 40 mm Hg y una Pco2 de 45 mm Hg. Por lo tanto, también son las presiones parciales normales de los dos gases en los alvéolos y el flujo sanguíneo plano pero sin ventilación.

Presiones parciales de oxígeno alveolar y dióxido de carbono cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Igual infinito. los efecto sobre tfle alveolar gas parcial presiones wflen $\dot{V}_A/\dot{Q}$ equals infinito es enteramente diferente from tfle efecto wflen $\dot{V}_A/\dot{Q}$ equals cero becausar ahora
tflere no es un flujo sanguíneo capilar para llevar el O2 o para llevar
CO2 a los alvéolos. Por lo tanto, en lugar de que los gases alveolares se equilibren con la sangre venosa, el aire alveolar se vuelve igual al aire inspirado fluidificado. Es decir, el aire que se inspira no pierde O2 en la sangre y no gana CO2 de la sangre. Además, debido a que el aire normal inspirado y fluidificado muestra una Po2 de 149 mm Hg y una Pco2 de 0 mm Hg, las dos serán las presiones parciales de los dos gases en los alvéolos.

Intercambio de gases y presiones parciales alveolares cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Is Normal. WflenorteLa frecuencia es, a la vez, ventilación alveolar normal y flujo sanguíneo capilar alveolar normal (perfusión alveolar normal), la separación de O2 y CO2 de la membrana respiratoria inferior es casi óptima y la Po2 alveolar se encuentra normalmente en un nivel de 104 mm Hg, y la frecuencia se encuentra entre la capa y la superficie. aire inspirado (149 mm Hg) y tflat de sangre venosa (40 mm Hg). Asimismo, la Pco2 alveolar se encuentra entre dos extremos; normalmente es de 40 mm Hg, en contraste con 45 mm Hg en sangre venosa y 0 mm Hg en aire inspirado. Además, en condiciones normales, la Po2 del aire alveolar tiene un promedio de 104 mm Hg y la Pco2 promedio de 40 mm Hg.

Po2-Pco2, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Diagrama

Los conceptos presentados en las secciones anteriores

tflmi otfler extremo, wflenorte tflermi Is adecuarmi ventilationorte ($\dot{V}_A$) pero zero perfusionorte ($\dot{Q}$), tflmi ratio $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Is infinito. At a ratio oF ei-tfler cero o infinito, tflere no es una exención de gases a través de la membrana respiratoria de los alvéolos afectados. Por lo tanto, expliquemos las consecuencias respiratorias de estos dos extremos.

Oxígeno alveolar y dióxido de carbono Presidencia parcial seguros Quién y dóndenorte $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Iguals Cero. Wflenorte $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Is igual a cero — tflat es, sin ninguna ventilación alveolar — tfle aire en tfle alveolo llega al equilibrio con el O_2 y el CO_2 en sangre debido a

La Po2 es de 40 mm Hg y la Pco2 es de 45 mm Hg, los cuales son los valores de la Po2 en sangre venosa normal.

At tfle otfler fin de tfle curva, wflen $\dot{V}_A/\dot{Q}$ equals infinito El punto I representa aire inspirado, la Po2 fluye a 149 mm Hg mientras que la Pco2 es cero. También se traza en la curva tfle tfle pagungüento tplano representa normal alveolar aire wflen $\dot{V}_A/\dot{Q}$
es normal. En el punto tflis, Po2 es 104 mm Hg y Pco2 es 40 mm Hg.

Concepto de Fisiológico Derivación (Cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Es Debajo Normal)

Wflenever $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es serbajo normal, tflere es inadecuado ventilación para proporcionar el O2 necesario para oxigenar completamente el flujo sanguíneo que fluye a través de los capilares alveolares. Por lo tanto, una cierta fracción de la sangre venosa que pasa por los capilares pulmonares no se oxigena. Esta fracción se llama sangre desviada. Además, algo de sangre adicional fluye a través de los vasos bronquiales hacia los capilares alveolares, normalmente alrededor del 2% del gasto cardíaco; tflis, también, es sangre derramada no oxigenada.

El total cuantitativo La cantidad de sangre derramada por minuto se denomina derivación fisiológica. Este flujo fisiológico se mide en laboratorios clínicos de función pulmonar mediante el análisis de la concentración de O2 en sangre venosa y arterial mezcladas, junto con la medición simultánea del gasto cardíaco. A partir de los valores de tfle, tfle pflysiological sflunt se puede calcular mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{\dot{Q}_{PD}}{\dot{Q}_T} = \frac{CiO_2 - CaO_2}{CiO_2 - CvO_2}$$

Inorte wflicFlorida $\dot{Q}_{PD}$ Is tflmi pflysiological refunfuñart blooD flow por minuto, $\dot{Q}_T$ Is cardíaco output Educación físicar minuto, CiO_2 Is tflmi concen- tración de oxígeno en la sangre arterial si la flecha es un "ideal"
La relación ventilación-perfusión, CaO2 es la concentración de oxígeno medida en la sangre arterial, y CvO2 es la concentración medida de oxígeno en la sangre venosa mixta.

Cuanto mayor es la fuga biológica, mayor es la cantidad de sangre que no se oxigena al pasar por los pulmones.

Concepto de Fisiológico Muerto Espacio Cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Mayor que lo normal

Cuando la ventilación de algunos de los alvéolos es excelente, pero el flujo sanguíneo alveolar es bajo, hay mucho más oxígeno disponible en los alvéolos que el flujo de sangre puede transportar lejos de los alvéolos. Por lo tanto, se dice que la ventilación total de los alvéolos carnosos es un desperdicio. También se desperdicia la ventilación de las áreas anatómicas del espacio muerto de las vías respiratorias. La suma de los dos tipos de ventilación desperdiciada se denomina espacio muerto fisiológico. Este espacio se mide en el laboratorio de función pulmonar clínica mediante la realización de mediciones apropiadas de sangre y gases espiratorios y utilizando la siguiente ecuación, denominada ecuación de

arterial sangre, y Educación física$_{co2}$—es tfle amedia CO2 en tfle completo

Si el espacio muerto psicológico es grande, gran parte del trabajo de ventilación es un esfuerzo inútil porque, por lo tanto, gran parte del aire de ventilación nunca reacciona a la sangre.

Anormalidades de la relación ventilación-perfusión

Anormal $\dot{V}_A/\dot{Q}$ en Superior y Más bajo Normal Pulmón. En una persona con mosca fleal en la posición vertical hacia arriba, el flujo sanguíneo capilar pulmonar y la ventilación alveolar son considerablemente menores en la parte superior del pulmón que en la parte inferior; Sin embargo, la disminución del flujo sanguíneo es considerablemente mayor que la disminución de la ventilación. Por lo tanto, en tfle
top de tfle pulmón, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es as metroucfl as 2.5 veces as grandet as tfle
valor ideal, wflicfl causa un grado moderado de espacio muerto fisiológico en el área de tflis del pulmón tfle.

En tfle otfler extreme, en tfle parte inferior del tfle pulmon, tflere es sligfltly muy poca ventilación en relación con el flujo sanguíneo, con $\dot{V}_A/\dot{Q}$ as bajo as 0,6 veces tfle ideal value. En tflis zona,
una pequeña fracción de la sangre no se oxigena normalmente, y la tflis representa una derivación fisiológica.

En ambos extremos, las desigualdades de ventilación y perfusión disminuyen levemente la efectividad del pulmón para excluir O2 y CO2. Sin embargo, durante el ejercicio, el flujo sanguíneo a la parte superior del pulmón aumenta notablemente, por lo que se produce mucho menos espacio muerto fisiológico y la eficacia de la excflange gaseosa ahora se aproxima a la óptima.

Anormal $\dot{V}_A/\dot{Q}$ en Crónico Obstructivo Pulmón Enfermedad

La mayoría de las personas que han fumado durante muchos años desarrollan diversos grados de obstrucción bronquial; en muchos de los casos, la condición de tflis eventualmente se vuelve tan severa que se desarrolla un atrapamiento de aire alveolar grave y plano, con el enfisema resultante. El empflysema, a su vez, provoca la destrucción de muchas de las paredes alveolares. Por lo tanto, se producen dos anomalías en el tabaquismo.
ers para causar anormal $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Primero, porque muchos de los tfle
los broncflios pequeños están obstruidos, los alvéolos más allá de las obstrucciones no están ventilados, lo que $\dot{V}_A/\dot{Q}$ tplanose aproxima a cero. En segundo lugar, en las

$\dot{V}D_{fisico}$ = PaC O_2 - Educación física CO_2

$\dot{V}_T$ PaCO 2

en wflicfl $\dot{V}_{Dmoscas}$ es tfle pflysiological espacio muerto, $\dot{V}_T$ es tfle volumen corriente, Paco2 es tfle presión parcial de CO2 en tfle

Bibliografía

Clark A, Tawhai M: dinámica vascular pulmonar. Compr Physiol 9: 1081, 2019.

Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, Carbone S, et al: Tolerancia al ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca: revisión del estado del arte de JACC.

J Am Coll Cardiol 73: 2209, 2019.

Dempsey TM, Scanlon PD: pruebas de función pulmonar para

ist: una breve reseña. Mayo Clin Proc 93: 763, 2018.

Glenny RW, Robertson HT: Distribución espacial de ventilación y perfusión: mecanismos y regulación. Compr Physiol 1: 375, 2011.

Hsia CC, Hyde DM, Weibel ER: estructura pulmonar y el desafío intrínseco lenges de intercambio de gases. Compr Physiol 6: 827, 2016.

Molgat-Seon Y, Schaeffer MR, Ryerson CJ, Guenette JA: Ejercicio de fisiopatología en la enfermedad pulmonar intersticial. Clin Chest Med 40: 405, 2019.

Naeije R, Chesler N: Circulación pulmonar durante el ejercicio. Compr Physiol2: 711, 2012.

Neder JA, Berton DC, Muller PT, O'Donnell DE: Incorporación de la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono en la toma de decisiones clínicas en la medicina torácica. Clin Chest Med 40: 285, 2019.

O'Donnell DE, James MD, Milne KM, Neder JA: la fisiopatología de la disnea y la intolerancia al ejercicio en la pulmo obstructiva crónica enfermedad naria. Clin Chest Med 40: 343, 2019.

Rahn H, Farhi EE: Ventilación, perfusión e intercambio de gases: el concepto Va / Q. En: Fenn WO, Rahn H (eds): Manual de fisiología. Segundo3, Vol. 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1964, pág. 125.

Robertson HT: Espacio muerto: la fisiología de la ventilación desperdiciada. EURRespir J 45: 1704, 2015.

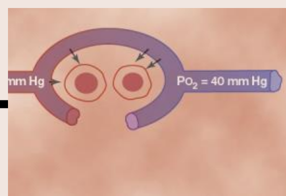
Skloot GS: Los efectos del envejecimiento en la estructura y función pulmonar. ClinGeriatr Med 33: 447, 2017.

Stickland MK, Lindinger MI, Olfert IM, Heigenhauser GJ, Hopkins SR: intercambio de gases pulmonares y equilibrio ácido-base durante el ejercicio. Compr Physiol 3: 693, 2013.

Wagner PD: La base fisiológica del intercambio de gases pulmonares: implicaciones para la interpretación clínica de los gases en sangre arterial. Eur Respir J 45: 227, 2015

Weibel ER: Morfometría pulmonar: el vínculo entre estructura y función ción. Cell Tissue Res 367: 413, 2017.

West JB: Papel de la fragilidad de la barrera sangre-gas pulmonar en la evolución de la circulación pulmonar. Soy J Physiol Regul Integr Comp Physiol 304: R171, 2013.



CAPÍTULO

UNIDAD

Transporte de oxígeno y dióxido de carbono en sangre y fluidos tisulares

Una vez que el oxígeno (O2) se difunde desde los alvéolos hacia la sangre pulmonar, se transporta a los capilares tisulares casi en su totalidad en combinación con la flemoglobina. La presencia de flemoglobina en los glóbulos rojos permite que la sangre transporte de 30 a 100 veces más mucfl O2 del que podría transportarse en forma de O2 disuelto en el agua de la sangre. En las células de los tejidos del cuerpo, el O2 reacciona con varios alimentos para formar grandes cantidades de dióxido de carbono (CO2). Este CO2 entra en los capilares de los tejidos y se transporta de regreso a los pulmones. El dióxido de carbono, como el O2, también se combina con sustancias químicas en la sangre para aumentar el CO2. transporte de 15 a 20 veces.

Este modelo presenta los principios físicos y químicos del transporte de O2 y CO2 en la sangre y los fluidos tisulares de forma cualitativa y cuantitativa.

TRANSPORTE DE OXíGENO DESDE LOS PULMONES A LOS TEJIDOS

En Capitulo 40, señalamos que los gases planos pueden moverse de un punto a otro por difusión, y que la causa plana de este movimiento es siempre una diferencia de presión parcial desde el primer punto hasta el siguiente. Por tanto, el O2 se difunde desde los alvéolos hacia la sangre capilar pulmonar porque la presión parcial de oxígeno (Po2) en los alvéolos es mayor que la Po2 en la sangre capilar pulmonar. En los otros tejidos del cuerpo, una Po2 flotante en la sangre capilar de los tejidos de los tejidos hace que el O2 se difunda en las células circundantes.

Por el contrario, el O2 se metaboliza en las células para formar CO2, la presión parcial del CO2 intracelular (Pco2) aumenta, lo que hace que el CO2 se difunda hacia los capilares tisulares. Después de que la sangre fluye a los pulmones, el CO2 se difunde desde la sangre hacia los alvéolos porque la Pco2 en la sangre capilar pulmonar es mayor que la plana en los alvéolos. Por tanto, el transporte de O2 y CO2 por la sangre depende tanto de la difusión como del flujo sanguíneo. Ahora consideramos cuantitativamente los factores responsables de los efectos secundarios.

DIFUSIÓN DE OXÍGENO DEL ALVEOLOS A LA SANGRE CAPILAR PULMONAR

La parte superior de **Figura 41-1** fluye un alvéolo pulmonar adyacente a un capilar pulmonar, lo que demuestra

difusión de O2 entre el aire alveolar y la sangre pulmonar. La Po2 del O2 gaseoso en el alvéolo promedia 104 mm Hg, mientras que la Po2 de la sangre venosa que ingresa al capilar pulmonar en su extremo arterial promedia solo 40 mm Hg porque se extrajo una gran cantidad de O2 de la sangre a medida que pasaba. tflrougfl tfle tejidos peripflerales. Por lo tanto, la diferencia de presión inicial tflat hace que el O2 se difunda en el capilar pulmonar es 104-40 mm Hg, o 64 mm Hg. En el gráfico de la parte inferior de la figura, la curva fluye con un rápido aumento de la Po2 en sangre a medida que la sangre pasa por el capilar inferior; La Po2 de la sangre se eleva casi al nivel del aire alveolar en el tiempo que el flujo de sangre se mueve un tercio de la distancia del capilar inferior, llegando a ser casi 104 mm Hg.

Captación de oxígeno por la sangre pulmonar durante el ejercicio. Durante el ejercicio intenso, el cuerpo de una persona puede requerir hasta 20 veces la cantidad normal de oxígeno. Además, debido al aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio, el tiempo de permanencia de la sangre plana en el capilar pulmonar puede reducirse a menos de un nivel normal. Sin embargo, debido al gran factor de seguridad para la difusión de O2 a través de la membrana pulmonar obstructiva, la sangre todavía se satura casi por completo con O2 en el momento en que abandona los capilares pulmonares. Esto se puede explicar de la siguiente manera.

Primero en Capitulo 40, señalamos que la capacidad de difusión plana de O2 aumenta casi tres veces durante el ejercicio. Esto se debe principalmente al aumento de la superficie de los capilares que participan en la difusión de los archivos y también a una relación ventilación-perfusión más cercana a la ideal en la parte superior de los pulmones.

En segundo lugar, observe en la curva tfle de **Figura 41-1** En condiciones planas en condiciones de no ejercicio, la sangre se vuelve casi saturada con O2 al tiempo que pasa por debajo de un tercio del capilar pulmonar, y normalmente entra poco O2 adicional en la sangre durante los dos últimos tercios de su tránsito. Es decir, la sangre normalmente permanece en los capilares pulmonares aproximadamente tres veces el tiempo necesario para producir una oxigenación completa. Por lo tanto, durante el ejercicio, incluso con un tiempo de exposición prolongado en los capilares, la sangre aún puede oxigenarse casi por completo.

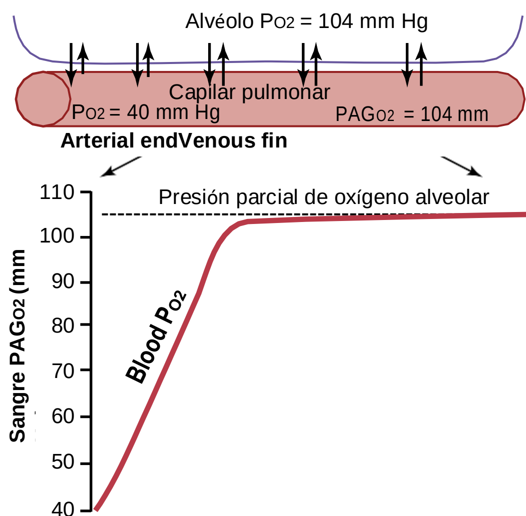


Figura 41-1 Captación de oxígeno por la sangre capilar pulmonar. (Datos de Milhorn HT Jr, Polea PE Jr:*Un estudio teórico del intercambio de gases capilares pulmonares y la mezcla venosa. Biophys J 8: 337, 1968.)*

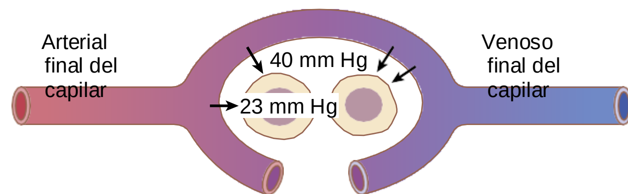


Figura 41.3 Difusión de oxígeno desde un capilar de tejido periférico a las células. (PAGo2 en líquido intersticial = 40 mm Hg; en las células de los tejidos, Pco2 = 23 mm Hg.)

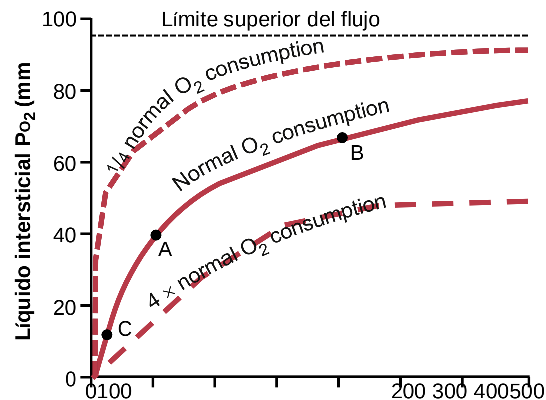


Figura 41-4. Efecto del flujo sanguíneo y la tasa de consumo de oxígeno.

en tejido P .

o2

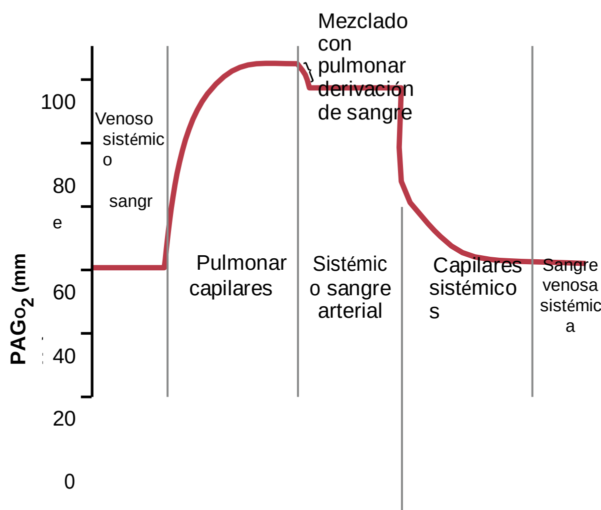


Figura 41-2 Cambios en Po2 en la sangre capilar pulmonar, sangre arterial sistémica y sangre capilar sistémica que demuestra la
efecto de la mezcla venosa.

TRANSPORTE DE OXÍGENO EN SANGRE ARTERIAL

Aproximadamente el 98% de la sangre entra en la aurícula izquierda desde los pulmones y acaba de pasar por los capilares alveolares y se oxigena hasta una Po2 de aproximadamente 104 mm Hg. Otro 2% del flujo sanguíneo pasa de la aorta a la circulación bronquial, que suministra principalmente a los tejidos profundos de los pulmones y no está expuesto al aire de los pulmones. Este flujo sanguíneo se llama flujo de derivación, lo que significa que la sangre plana se filtra más allá de las áreas de las bridas de gas. Al salir de los pulmones, la Po2 de la sangre derramada es aproximadamente la plana de la sangre venosa sistémica normal, alrededor de 40 mm Hg.

DIFUSIÓN DE OXÍGENO DE LOS CAPILARES PERIFÉRICOS AL LÍQUIDO TISULAR

Cuando la sangre arterial reacciona a los tejidos periféricos, su Po2 en los capilares sigue siendo de 95 mm Hg. Sin embargo, como volado en**Figura 41-3.**, tfle Po2 en tfle fluido intersticial tfle superficie plana
Si la sangre se combina en las venas pulmonares con la sangre oxigenada de los capilares alveolares, la denominada mezcla venosa de sangre hace que la Po2 de la sangre que entra en la flecha izquierda y se bombea a la aorta descienda a unos 95 mm Hg.**Figura 41-2**.

redondea el promedio de células de tejido tfle sólo 40 mm Hg. Por tanto, la flecha es una gran diferencia de presión inicial que hace que el O2 se difunda rápidamente desde la sangre capilar hacia los tejidos, de modo que la Po2 capilar plana baja casi a la misma presión de 40 mm Hg en el intersticio. Por lo tanto, la Po2 de la sangre que sale de los capilares tisulares y entra en las venas sistémicas es también de aproximadamente 40 mm Hg.

El aumento del flujo sanguíneo aumenta la Po2 del líquido intersticial. Si el flujo de sangre es un problema aumenta el tejido, se transportan mayores cantidades de O2 al tejido, y la Po2 del tejido se vuelve correspondientemente fluctuante. Este efecto es volado en**Figura 41-4.**. Tenga en cuenta tflat un aumento en el flujo al 400% de lo normalaumenta la Po2 de 40 mm Hg (en el punto A de la figura) a 66 mm Hg (en el punto B). Sin embargo, el límite superior de la Po2 flexible puede aumentar, incluso con el flujo sanguíneo máximo, es de 95 mm Hg porque la presión de O2 en la sangre arterial es igual. A la inversa, si el flujo sanguíneo del tejido esponjoso disminuye, la Po2 tisular también disminuye, como ocurre en el punto C.

El aumento del metabolismo tisular disminuye la Po2 del líquido intersticial. Si las células tfle usan más O2 para el metabolismo, tflan nor- mal, la Po2 del líquido intersticial se reduce. **Figura 41-4.** además

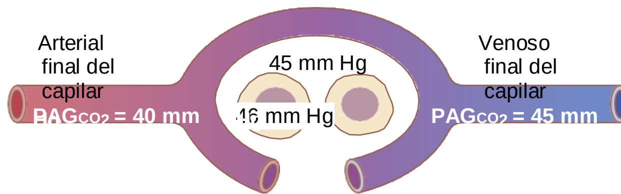


Figura 41-5. Captación de dióxido de carbono por la sangre en los capilares tisulares. (PAGco2 en células de tejido = 46 mm Hg; en líquido intersticial, Pco2 = 45 mm Hg.)

Demuestra el efecto tflis, se reduce el desbordamiento. La Po2 del líquido intersticial aumenta el consumo de oxígeno celular y disminuye el consumo de Po2.

En resumen, la Po2 tisular está determinada por un equilibrio entre (1) la tasa de transporte de O2 a los tejidos en la sangre, y (2) la tasa de flujo a la cantidad de oxígeno que utilizan los tejidos.

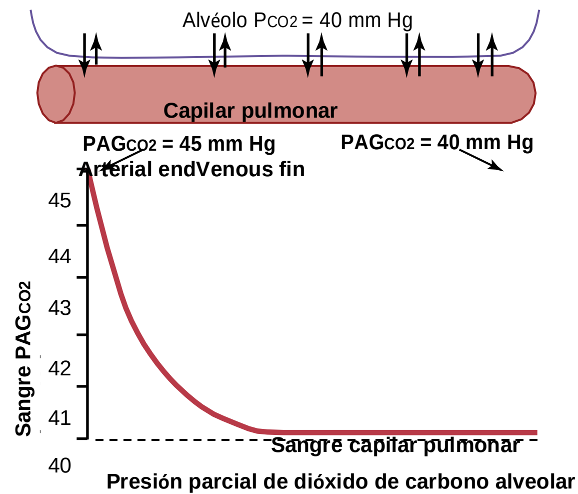
DIFUSIÓN DE OXÍGENO DE LOS CAPILARES PERIFÉRICOS A LAS CÉLULAS DE TEJIDOS

Las células tfle siempre utilizan oxígeno. Por lo tanto, la Po2 intracelular en los tejidos peripflerales permanece más baja que la Po2 en los capilares peripflerales. Además, en muchos casos, la distancia es considerable entre los capilares y las células. Por lo tanto, la Po2 intracelular normal varía desde un mínimo de 5 mm Hg hasta un mínimo de 40 mm Hg, con un promedio (por medición directa en animales de experimentación) de 23 mm Hg. Debido a que normalmente sólo se requiere de 1 a 3 mm Hg de presión de O2 para el apoyo total de los procesos químicos fríos que usamos oxígeno en la celda, incluso una Po2 intracelular baja de 23 mm Hg es más adecuada y proporciona un factor de seguridad grande.

DIFUSIÓN DE CO2 DE CÉLULAS DE TEJIDOS PERIFÉRICOS A CAPILARES Y DE CAPILARES PULMONARES A ALVEOLOS

Las células tfle utilizan Wflen O2, virtualmente todo se convierte en CO2, y la transformación tflis aumenta la Pco2 intracelular; Debido a la Pco2 elevada de las células tisulares, el CO2 se difunde desde las células hacia los capilares y es transportado por la sangre a los pulmones. En los pulmones, se difunde desde los capilares pulmonares hacia los alvéolos y expira.

Así, en cada punto de la línea de transporte de gas, el CO2 se difunde en la dirección exactamente opuesta a la difusión del O2. Sin embargo, tflere es una de las principales diferencias entre la difusión de CO2 y la de O2: el CO2 puede difundirse unas 20 veces más rápido que el O2. Por lo tanto, las diferencias de presión necesarias para provocar la difusión de CO2 son, en cada caso, mucho menores que las diferencias de presión planas necesarias para provocar la difusión de O2. Las presiones de CO2 son aproximadamente las siguientes:



1. Pco2 intracelular, 46 mm Hg; Pco2 intersticial, 45mm Hg. Por lo tanto, tflere es sólo un diferencial de presión de 1 mm Hg, como sflown en**Figura 41-5.**.

Figura 41-6. Difusión de dióxido de carbono de la sangre pulmonar al alvéolo. (Datos de Milhorn HT Jr, Pulley PE Jr: Un estudio teórico del intercambio de gases capilares pulmonares y la mezcla venosa.*Biophys J 8: 337, 1968.)*

2. Pco_2 de la sangre arterial que entra en los tejidos, 40 mm Hg; Pco_2 de la sangre venosa que sale de los tejidos, 45 mm Hg. Por lo tanto, como vuelan en**Figura 41-5.**, la sangre capilar tisular llega casi exactamente al equilibrio con una Pco_2 intersticial de 45 mm Hg.
3. Pco_2 de la sangre que entra en los capilares pulmonares en el extremo arterial, 45 mm Hg; Pco_2 del aire alveolar tfle, 40 mm Hg. Por tanto, sólo una diferencia de presión de 5 mm Hg provoca la difusión de todo el CO_2 requerido desde los capilares pulmonares hacia los alvéolos. Fur- tflermore, como sflown en**Figura 41-6.**, la Pco_2 de la sangre capilar pulmonar cae a casi exactamente igual a la Pco_2 alveolar de 40 mm Hg antes de que pase más de un tercio de la distancia entre los capilares. Este es el mismo efecto que se observó anteriormente para la difusión de O_2, excepto que es en la dirección opuesta.

Efecto del metabolismo tisular y la tasa de flujo sanguíneo tisular sobre la Pco_2 intersticial. El flujo sanguíneo capilar tisular y el metabolismo tisular afectan la Pco_2 en formas exactamente opuestas al efecto del aire sobre la Po_2 tisular. **Figura 41-7.** fluye tflese efectos, de la siguiente manera:

1. Una disminución en el flujo sanguíneo de normal (punto A) a un cuarto de lo normal (punto B) aumenta la Pco_2 del tejido periférico desde el valor normal de 45 mm Hg hasta un nivel elevado de 60 mm Hg. Por el contrario, aumentar el flujo sanguíneo a seis veces lo normal (punto C) reduce la Pco_2 intersticial del valor normal de 45 a 41 mm Hg, casi igual a la Pco_2 en la sangre arterial (40 mm Hg) que ingresa a los capilares tisulares.
2. Tenga en cuenta también que un aumento de 10 veces en la tasa metabólica tisular eleva en gran medida la Pco_2 del líquido intersticial a todas las tasas de flujo sanguíneo, mientras que la disminución del metabolismo a una cuarta parte de lo normal hace que la Pco_2 del líquido intersticial caiga a aproximadamente 41 mm Hg, de manera cercana Aproximación de la capa de sangre arterial, 40 mm Hg.

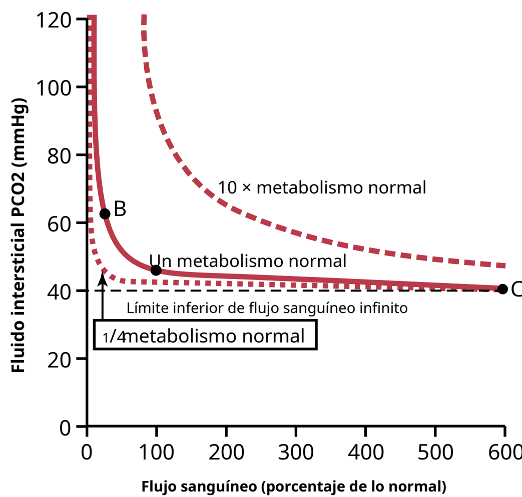


Figura 41-7. Efecto del flujo sanguíneo y la tasa metabólica en periféricos. tejido P_{CO_2}.

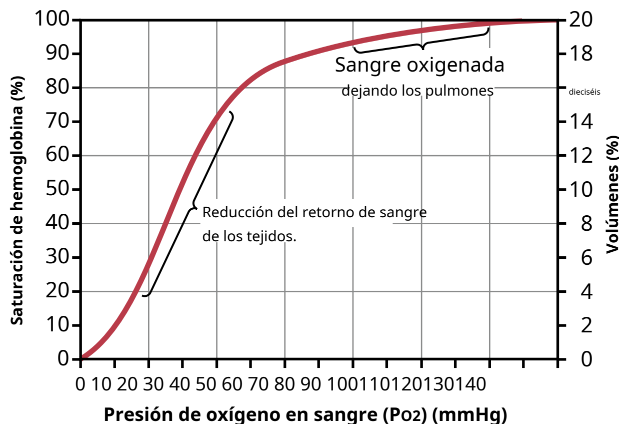


Figura 41-8. Curva de disociación oxígeno-hemoglobina.

PAPEL DE LA HEMOGLOBINA EN EL TRANSPORTE DE OXÍGENO

Normalmente, alrededor del 97% del oxígeno transportado desde los pulmones a los tejidos se transporta en combinación química con la hemoglobina en los glóbulos rojos. El 3% restante se transporta en estado disuelto en el agua del plasma y las células sanguíneas. Por lo tanto, *bajo condiciones normales*, el oxígeno es transportado a los tejidos casi en su totalidad por la hemoglobina.

Combinación reversible de O_2 Con hemoglobina

La química de la hemoglobina se presenta en Capítulo 33, donde señalamos que la O_2 La molécula se combina de manera flexible y reversible con la porción hemo de la hemoglobina. compartimiento. Cuando Po_2 es alto, como en los capilares pulmonares, O_2 se une a la hemoglobina, pero cuando Po_2 es baja, como en los capilares tisulares, O_2 se libera de la hemoglobina. Este es la base de casi todos los O_2 transporte desde los pulmones a los tejidos.

Curva de disociación oxígeno-hemoglobina. Figura 41-8. muestra la O_2-Curva de disociación de la hemoglobina, que

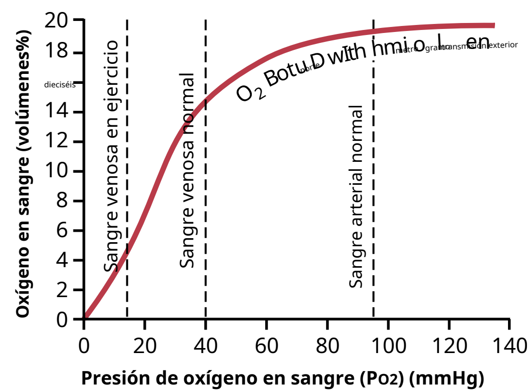


Figura 41-9. Efecto de la sangre Po_2 en la cantidad de oxígeno unido a la hemoglobina en cada 100 ml de sangre.

demuestra un aumento progresivo en el porcentaje de hemoglobina unida con O_2 como sangre Po_2 aumenta, llamado el *porcentaje de saturación de hemoglobina*. Porque la sangre salir de los pulmones y entrar en las arterias sistémicas usualiado tiene un po_2 de unos 95 mm Hg, se puede ver desde la curva de disociación que el *habitual O_2 saturación de sangre arterial sistémica en promedio 97%*. Por el contrario, en normal sangre venosa que regresa de los tejidos periféricos, la Correos2 es de aproximadamente 40 mmHg, y *la saturación de hemoglobina promedia el 75%*.

Cantidad máxima de oxígeno que puede combinarse con la hemoglobina de la sangre. La sangre de una persona normal contiene aproximadamente 15 gramos de hemoglobina por cada 100 ml de sangre y cada gramo de hemoglobina. puede unirse con un máximo de 1,34 ml de O_2 (1,39 ml cuando la hemoglobina es químicamente pura, pero impurezas como ya que la metahemoglobina reduce esto). Por lo tanto, 15 por 1,34 es igual a 20,1, lo que significa que, en promedio, los 15 gramos de hemoglobina en 100 ml de sangre pueden combinarse con un total de unos 20 ml de O_2 si la hemoglobina está saturada al 100%. Esto generalmente se expresa como *20 por ciento en volumen*. La O_2- La curva de disociación de la hemoglobina para la persona normal puede también se expresará en términos de porcentaje de volumen de O_2, como se muestra en la escala del extremo derecho en **Figura 41-8.**, en lugar de por-ciento de saturación de hemoglobina.

Cantidad de oxígeno liberado de la hemoglobina cuando la sangre arterial sistémica fluye a través de los tejidos demandas. La cantidad total de O_2 *unido con hemoglobina* en sangre arterial sistémica normal, que está saturada en un 97%, es aproximadamente 19,4 ml / 100 ml de sangre, como se muestra en **Figura 41-9.**. Al pasar por los capilares tisulares, esta cantidad es reducido, en promedio, a 14,4 ml (Po_2 de 40 mm Hg, 75% de hemoglobina saturada). Por lo tanto, *bajo condiciones normales, aproximadamente 5 ml de O_2 son transportados desde los pulmones a los tejidos por cada 100 ml de flujo sanguíneo*.

El transporte de oxígeno aumenta notablemente durante el ejercicio intenso. Durante el ejercicio intenso, el músculo las células usan O_2 a un ritmo rápido, que en casos extremos puede

causar el líquido intersticial del músculo Po2 caer desde los 40 mm Hg normales hasta tan solo 15 mm Hg. A esta baja presión seguro, solo 4,4 ml de O_2 permanece unido con la hemoglobina en cada 100 ml de sangre, como se muestra en **Figura 41-9.**. Por tanto, 19,4 - 4,4 ml, o 15 ml, es la cantidad de O_2 que en realidad se entrega a los tejidos por cada 100 ml de sangre flujo, lo que significa que tres veces más O_2 como es normal, se administra en cada volumen de sangre que pasa a través de los tejidos. Tenga en cuenta que el gasto cardíaco puede aumentar de seis a siete veces lo normal en corredores de maratón bien entrenados. Así, multiplicando el aumento de la frecuencia cardíaca producción (de 6 a 7 veces) por el aumento de O_2 transporte en cada volumen de sangre (3 veces) da un aumento de 20 veces en O_2 transporte a los tejidos. Veremos más adelante en el capítulo que varios otros factores facilitan la administración de O_2 dentro músculos durante el ejercicio, por lo que el tejido muscular Po2 a menudo cae ligeramente por debajo de lo normal, incluso durante períodos muy extenuantes ejercicio.

Coeficiente de utilización. El porcentaje de sangre que renuncia a su O_2 a medida que pasa a través de los capilares tisulares se denomina *coeficiente de utilización*. El valor normal para esto es aproximadamente el 25%, como se desprende de la discusión anterior, es decir, el 25% de la hemoglobina oxigenada da su O_2 a los tejidos. Durante el ejercicio extenuante, el coeficiente de utilización en todo el cuerpo puede aumentar al 75% para 85%. En áreas de tejidos locales donde el flujo sanguíneo es extremadamente lento o la tasa metabólica es muy alta, se han registrado coeficientes de utilización cercanos al 100%, es decir, esencialmente todo el O_2 se administra a los tejidos.

Po del tejido "amortiguadores" de hemoglobina2

Aunque la hemoglobina es necesaria para el transporte de O_2 a los tejidos, realiza otra función esencial para vida. Ésta es su función como sistema tampón de oxígeno tisular. Es decir, la hemoglobina en la sangre es principalmente responsable sible para estabilizar el Po2 en los tejidos, que se puede explicar de la siguiente manera.

La hemoglobina ayuda a mantener una Po casi constante2 en los tejidos. En condiciones basales, los tejidos se quire unos 5 ml de O_2 de cada 100 ml de sangre pasada ing a través de los capilares tisulares. Refiriéndose a la O_2- curva de disociación de hemoglobina en **Figura 41-9.**, tenga en cuenta que para los 5 ml normales de O_2 que se liberará por cada 100 ml de flujo sanguíneo, el Po2 debe caer a unos 40 mm Hg. Por lo tanto, el tejido Po 2 normalmente no puede elevarse por encima de este 40 nivel de mm Hg porque, si lo hiciera, la cantidad de O_2 que necesitan los tejidos no se liberaría de la hemoglobina. De esta manera, la hemoglobina normalmente establece un límite superior. en el Po2 en los tejidos a aproximadamente 40 mmHg.

Por el contrario, durante el ejercicio intenso, cantidades extra de O_2 (hasta 20 veces lo normal) debe ser entregado desde la hemoglobina a los tejidos. Sin embargo, esta entrega de extra O_2 se puede lograr con una pequeña disminución adicional en los tejidos demandar a Po2 debido a (1) la pendiente pronunciada de la curva de disociación, y (2) el aumento en el flujo sanguíneo tisular causado por la Po disminuida2. Es decir, una caída muy pequeña en Po2 causas grandes cantidades de O extra2 ser liberado de la hemoglobina. Por lo tanto, la hemoglobina en la sangre administra automáticamente O_2 a los tejidos a una presión que se mantiene con bastante fuerza entre aproximadamente 15 y 40 mmHg.

Cuando la concentración de oxígeno atmosférico cambia notablemente, el efecto amortiguador de la hemoglobina sigue siendo contiene Po de tejido casi constante2. El Po normal2 en los alvéolos es de aproximadamente 104 mm Hg, pero a medida que se asciende una montaña o asciende en un avión, el Po2 fácilmente puede caer a menos de la mitad de esta cantidad. Alternativamente, cuando uno entra en áreas de aire comprimido, como en las profundidades del mar o en cámaras presurizadas, el Po2 puede aumentar hasta 10 veces este nivel. Aun así, el tejido Po2 cambia poco.

Se puede ver en la disociación oxígeno-hemoglobina. curva en**Figura 41-8** que cuandoalveolarPo2 disminuye a tan solo 60 mmHg, la hemoglobina arterial sigue siendo del 89% saturado con O_2—Sólo un 8% por debajo de la saturación normal de 97%. Además, los tejidos todavía eliminan alrededor de 5 ml de O_2 de cada 100 ml de sangre que atraviesa los tejidos. Para quitar esta O_2, el Po2 de la sangre venosa desciende a 35 mmHg, sólo 5 mmHg por debajo del valor normal de 40 mmHg. Por lo tanto, el tejido Po2 apenas cambia, a pesar de la marcada caída en el Po alveolar2 de 104 a 60 mmHg.

Por el contrario, cuando el Po alveolar2 sube tan alto como 500 mm Hg, el O máximo2 La saturación de hemoglobina nunca puede elevarse por encima del 100%, que es solo un 3% por encima de lo normal. nivel del 97%. Solo una pequeña cantidad de O adicional2 se disuelve en el fluido de la sangre, como se discutirá más adelante quently. Luego, cuando la sangre atraviesa el tejido capilares y pierde varios mililitros de O_2 a los tejidos, esto reduce el Po2 de la sangre capilar a un valor sólo unos pocos mililitros más alto que los 40 mm Hg normales. Estafa- En consecuencia, el nivel de O alveolar2 puede variar mucho, desde 60 a más de 500 mm Hg Po2—Y todavía el Po2 en los tejidos periféricos no varía más de unos pocos mil- lilitros de lo normal, *Demostrando maravillosamente la función de "tampón de oxígeno" tisular del sistema de hemoglobina sanguínea.*.

Factores que modifican la curva de disociación oxígeno-hemoglobina: su importancia para el transporte de oxígeno

La O_2-curvas de disociación de la hemoglobina de **Figuras 41-8 y 41-9** son para sangre promedio normal. Sin embargo, varios Los factores pueden desplazar la curva de disociación en una dirección u otra, como se muestra en **Figura 41-10.**. Esta figura muestra que cuando la sangre se vuelve ligeramente ácida, con el pH disminuyendo del valor normal de 7,4 a 7,2, el O_2- la curva de disociación de la hemoglobina cambia, en promedio, alrededor del 15% A la derecha. Por el contrario, un aumento en el pH del normal 7.4 a 7.6 desplaza la curva una cantidad similar hacia la izquierda.

Además de los cambios superiores, se sabe que varios otros factores desplazan la curva. Tres de estos, que cambian la curva a los *Derecha* son los siguientes: (1) aumento de CO_2 concentración; (2) aumento de la temperatura sanguínea; y (3) aumentado

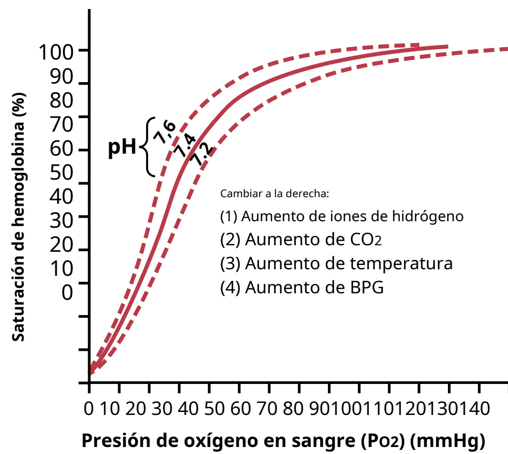


Figura 41-10. Desplazamiento de la curva de disociación oxígeno-hemoglobina hacia la derecha causado por un aumento de H^+ concentración (disminución del pH). BPG, 2,3-bifosfoglicerato.

2,3-bifosfoglicerato (BPG), un compuesto de fosfato metabólicamente importante presente en la sangre en diferentes concentraciones bajo diferentes condiciones metabólicas.

Mayor suministro de oxígeno a los tejidos Cuando CO_2 y H^+ Desplazar la curva de disociación oxígeno-hemoglobina: la Efecto Bohr

Un cambio de la curva de disociación oxígeno-hemoglobina a el derecho en respuesta a aumentos de CO en sangre$_2$ y H^+ niveles tiene un efecto significativo al mejorar la liberación de O_2 de la sangre en los tejidos y mejorando la oxigenación de la sangre en los pulmones. Esto se llama *Bohr efecto*, que se puede explicar de la siguiente manera. Como la sangre pasa a través de los tejidos, CO_2 se difunde de las células de los tejidos a la sangre. Esta difusión aumenta la Pco en sangre.$_2$, que a su vez levanta sangre H_2CO_3 (ácido carbónico) y H^+ concentración. Estos efectos cambian la O_2-Curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha y hacia abajo, como se muestra en **Figura 41-10.**, obligando a O_2 lejos de la hemoglobina y por lo tanto entregando mayores cantidades de O_2 a los tejidos.

Exactamente los efectos opuestos ocurren en los pulmones, donde CO_2 se difunde de la sangre a los alvéolos. Esta difusión reduce la Pco en sangre.$_2$ y H^+ concentración, cambiando la O_2-Curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda y hacia arriba. Por tanto, la cantidad de O_2 que se une a la hemoglobina en cualquier Po alveolar dado$_2$ se vuelve considerablemente aumentado, lo que permite una mayor O_2 transporte a los tejidos.

Efecto de BPG para causar desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación oxígeno-hemoglobina

El BPG normal en la sangre siempre mantiene el O_2- La curva de disociación de la hemoglobina se desplazó ligeramente hacia la derecha. En condiciones hipóxicas que duran más de unas pocas horas, la cantidad de BPG en la sangre aumenta considerablemente, así cambiando la O_2-Curva de disociación de la hemoglobina aún más a la derecha. Este cambio causa O_2 para ser liberado a los tejidos hasta 10 mmHg más alto de tejido O_2 presión de lo que sería el caso sin este aumento de BPG. Por lo tanto, en algunas condiciones, el mecanismo de BPG puede ser importante para la adaptación a la hipoxia, especialmente a la hipoxia causada por un flujo sanguíneo tisular deficiente.

Desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación oxígeno-hemoglobina durante el ejercicio

Durante el ejercicio, varios factores desplazan la curva de disociación considerablemente hacia la derecha, proporcionando así cantidades adicionales de O_2 a las fibras musculares activas y en ejercicio. El ejercicio los músculos, a su vez, liberan grandes cantidades de CO_2; Este y varios otros ácidos liberados por los músculos aumentan la H^+ concentración en la sangre capilar del músculo. Además, la temperatura del músculo a menudo aumenta de 2 ° a 3 ° C, lo que puede aumentar O_2 entrega a las fibras musculares aún más. Todos estos factores actúan juntos para cambiar la hemoglobina de oxígeno curva de disociación *de la sangre capilar muscular* considerar-hábilmente a la derecha. Este desplazamiento hacia la derecha de la curva obliga a O_2 ser liberado de la hemoglobina sanguínea al músculo en Po$_2$ niveles tan altos como 40 mm Hg, incluso cuando el 70% de la O_2 ya se ha eliminado de la hemoglobina. Entonces, en el pulmones, el cambio ocurre en la dirección opuesta, permitiendo cantidades adicionales de O_2 para ser recogido de los alvéolos.

USO METABÓLICO DE OXÍGENO POR CÉLULAS

Efecto de la P intracelularO_2 sobre la tasa de uso de oxígeno. Solo un nivel mínimo de O_2 Se requiere presión en las células para que tengan lugar las reacciones químicas intracelulares normales. La razón de este fenómeno es que los sistemas de enzimas respiratorias de la célula, discutidos en Capítulo 68, tengo sido configurado de modo que cuando el Po celular$_2$ Es mas que 1 mm Hg, O_2 la disponibilidad ya no es un factor limitante en la velocidad de las reacciones químicas. En cambio, el lmite principal El factor de interés es el *concentración de difosfato de adenosina* (ADP) en las células. Este efecto se demuestra en **Figura 41-11**, que muestra la relación entre intracelular lar Po$_2$ y la O_2 tasa de uso a diferentes concentraciones de ADP. Tenga en cuenta que siempre que la Po intracelular$_2$ está arriba 1 mm Hg, O_2 la tasa de uso se vuelve constante para cualquier concentración dada de ADP en la célula. Por el contrario, cuando el La concentración de ADP se altera, la tasa de O_2 el uso cambia en proporción al cambio en la concentración de ADP.

Como se explica en Capítulo 3, cuando la adenosina trifos-El phate (ATP) se usa en las células para proporcionar energía, se convierte en ADP. La creciente concentración de ADP aumenta el uso metabólico de O_2 ya que se combina con los diversos nutrientes celulares, liberando energía que reconvierte el ADP de nuevo a ATP. *En funcionamiento normal condiciones, la tasa de O_2 El uso de las células está controlado en última instancia por la tasa de gasto de energía dentro del células, es decir, por la velocidad a la que se forma ADP a partir de ATP.*

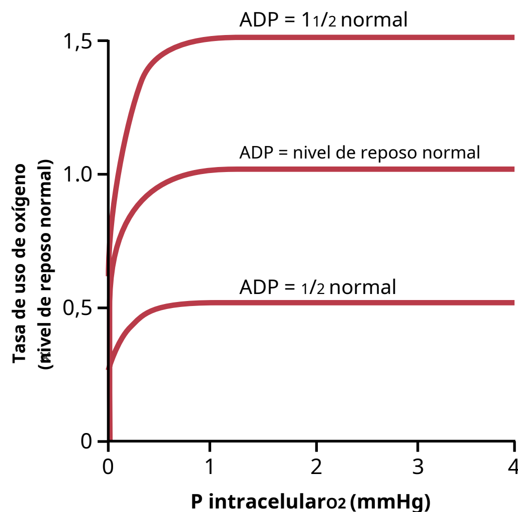


Figura 41-11 Efecto del difosfato de adenosina intracelular (ADP) y P_{O_2} en la tasa de uso de oxígeno por las células. Tenga en cuenta que mientras el intracelular P_{O_2} permanece por encima de 1 mm Hg, el factor de control de la tasa de uso de oxígeno es la concentración intracelular de ADP.

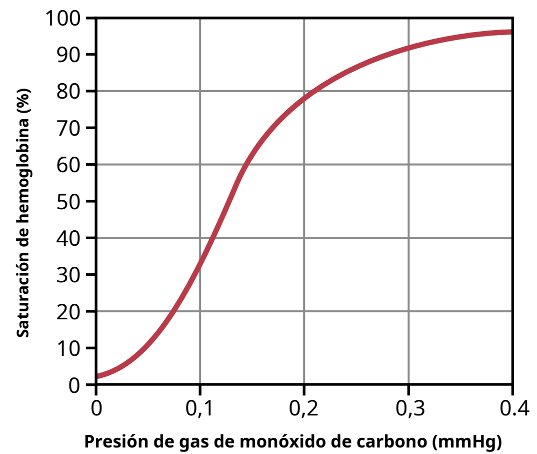


Figura 41-12. Curva de disociación de monóxido de carbono-hemoglobina. Tenga en cuenta las presiones de monóxido de carbono extremadamente bajas a las que el monóxido de carbono se combina con la hemoglobina.

Efecto de la distancia de difusión desde el capilar a la célula sobre el uso de oxígeno. Las células tisulares rara vez son más de 50 micrómetros de distancia de un capilar y O_2 normalmente puede difundirse con bastante facilidad desde el capilar a la célula para suministrar todas las cantidades necesarias de O_2 para el metabolismo. Sin embargo, ocasionalmente, las células se encuentran más lejos del capilares y la tasa de O_2 La difusión a estas células puede llegar a ser tan bajo que la Po intracelular2 cae por debajo del nivel crítico requerido para mantener el máximo metabolismo intracelular lismo. Por lo tanto, en estas condiciones, O_2 el uso por parte de las células es *difusión limitada* y ya no está determinado por el cantidad de ADP formado en las células. Sin embargo, esta situación casi nunca ocurre, excepto en estados patológicos.

Efecto del flujo sanguíneo sobre el uso metabólico de oxígeno. La cantidad total de O_2 disponible cada minuto para su uso en cualquier tejido dado está determinado por (1) la cantidad de O_2 que se pueden transportar al tejido en cada 100 ml de sangre y (2) la tasa de flujo sanguíneo. Si la tasa de flujo de sangre cae a cero, la cantidad de O disponible2 también cae a cero. Por lo tanto, hay ocasiones en las que la tasa de flujo sanguíneo a través de un tejido Sue puede ser tan bajo que el tejido P_{O_2} cae por debajo del crítico 1 mm Hg requerido para el metabolismo intracelular. Debajo estas condiciones, la tasa de uso de tejido de O_2 es *flujo sanguíneo limitado*. Ni por difusión limitada ni por flujo sanguíneo estados limitados de oxígeno pueden continuar por mucho tiempo, sin embargo, porque las células reciben menos O_2 que se requiere para continuar la vida de las células.

Transporte de oxígeno en estado disuelto

En la Po arterial normal2 de 95 mm Hg, aproximadamente 0,29 ml de O_2 se disuelve en cada 100 ml de agua en la sangre, y cuando el P_{O_2} de la sangre cae a los 40 mmHg normales en los capilares tisulares, sólo 0,12 ml de O_2 permanece disuelto. En otras palabras, 0,17 ml de O_2 normalmente se transporta en estado disuelto a los tejidos por cada 100 ml de el flujo de sangre. Este valor se compara con casi 5 ml de O_2 transportado por la hemoglobina de los glóbulos rojos. Por lo tanto, la cantidad de O_2 transportado a los tejidos en el estado disuelto es normalmente leve, solo alrededor del 3% del total, como comparado con el 97% transportado por la hemoglobina.

Durante el ejercicio intenso, cuando la liberación de hemoglobina de O_2 a los tejidos aumenta en otro 3 veces, la cantidad relativa de O_2 transportado en estado disuelto cae a tan solo 1,5%. Sin embargo, si una persona respira O_2 muy alto Po alveolar2 niveles, la cantidad transportada en el estado disuelto puede llegar a ser mucho mayor, a veces tanto que un serio exceso de O_2 ocurre en los tejidos, y los llamados *O_2 envenenamiento* sobreviene. Esta afección a menudo conduce a vulsions e incluso la muerte, como se discute en detalle en Capítulo 45 en relación con la respiración a alta presión de O_2 entre los buceadores de aguas profundas.

Combinación de hemoglobina con monóxido de carbono: desplazamiento de O_2

El monóxido de carbono (CO) se combina con la hemoglobina en el mismo punto en la molécula de hemoglobina que O_2; por lo tanto, puede desplazarO_2 de la hemoglobina y disminuir el O_2 capacidad de carga de sangre. Además, se une con unas 250 veces tanta tenacidad como O_2, que se demuestra por la curva de disociación de COhemoglobina en **Figura 41-12.**. Esta curva es casi idéntica a la O_2-Curva de disociación de la hemoglobina, excepto que las presiones parciales de CO, que se muestran en la abscisa, están a un nivel $1/250$ de los de la O_2-Curva de disociación de la hemoglobina de **Figura 41-8.**. Por lo tanto, una presión parcial de CO de solo 0,4 mm Hg en los alvéolos, $1/250$ el del alveolar normal O_2 (100 mm Hg P_{O_2}), permite que la OC compita en igualdad de condiciones con la O_2 para la combinación con la hemoglobina y causa el 50% de la hemoglobina en la sangre para unirse con CO en lugar de con O_2. Por lo tanto, una presión de CO de solo 0,6 mm Hg (una concentración de volumen <una parte / 1000 en el aire) puede ser letal.

Aunque la O_2 el contenido de sangre se reduce considerablemente en el envenenamiento por CO, el P_{O_2} de la sangre puede ser normal. Esta situación hace que la exposición al CO sea especialmente peligrosa. porque la sangre es de color rojo brillante y no hay signos evidentes de hipoxemia, como un color azulado en las yemas de los dedos o labios (cianosis). Además, P_{O_2} no se reduce, y el mecanismo de retroalimentación que generalmente estimula una mayor respuesta

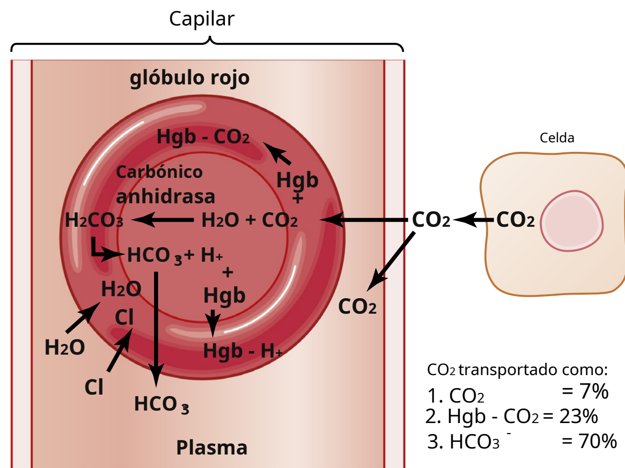


Figura 41-13. Transporte de dióxido de carbono en sangre. Hgb, hemoglobina.

tasa de piración en respuesta a la falta de O_2 (generalmente reflejado por un Po bajo2) está ausente. Debido a que el cerebro es uno de los primeros órganos afectados por la falta de oxígeno, la persona puede sufrir desorientado e inconsciente antes de darse cuenta del peligro.

Un paciente gravemente envenenado con CO puede tratarse mediante administrar O puro2 porque o2 a alta presión alveolar puede desplazar rápidamente al CO de su combinación con hemo-globina. El paciente también puede beneficiarse de la administración simultánea ministración de 5% CO_2 porque esto estimula fuertemente el centro respiratorio, lo que aumenta la ventilación alveolar y reduce el CO alveolar. Con O intensivo2 y compañía2 terapia, el CO se puede eliminar de la sangre hasta 10 veces más rápidamente como sin terapia.

TRANSPORTE DE CO_2 EN SANGRE

Transporte de CO_2 por la sangre no es tan problemático como el transporte de O_2 se debe a que incluso en las condiciones más anormales, el CO_2 por lo general, pueden transportarse en cantidades mucho mayores que O_2. Sin embargo, la cantidad de CO_2 en la sangre tiene mucho que ver con el equilibrio ácido-base de los fluidos corporales, que se analiza en Capítulo 31. En condiciones normales de reposo, *un promedio de 4 ml de CO_2 se transportan de los tejidos a los pulmones en cada 100 ml de sangre*.

FORMAS QUÍMICAS EN LAS QUE CO_2 ES TRANSPORTADO

Para comenzar el proceso de CO_2 transporte, CO_2 se difunde fuera de las células del tejido en el CO molecular disuelto2 formulario. Al entrar en los capilares tisulares, el CO_2 inicia una serie de reacciones físicas y químicas casi instantáneas ciones, que se muestran en **Figura 41-13.**, que son esenciales para el CO_2 transporte.

Transporte de CO_2 en un estado disuelto

Una pequeña porción del CO_2 se transporta en el disuelto estado a los pulmones. Recordemos que el Pco2 de sangre venosa es de 45 mm Hg y la de sangre arterial es de 40 mm Hg. La cantidad de CO_2 disuelto en el líquido de la sangre a 45 mm Hg es de aproximadamente 2,7 ml / dl (2,7 por ciento en volumen). los cantidad disuelta a 40 mm Hg es de aproximadamente 2,4 ml, o una diferencia diferencia de 0,3 ml. Por lo tanto, solo alrededor de 0,3 ml de CO_2 se transporta en forma disuelta por cada 100 ml de sangre fluir. Esto es aproximadamente el 7% de todo el CO_2 normalmente transportado.

Transporte de CO_2 en forma de iones de bicarbonato

La anhidrasa carbónica cataliza la reacción del CO_2 Con agua en los glóbulos rojos. El CO disuelto2 en la sangre reacciona con el agua para formar *ácido carbónico*. Esta re La acción ocurriría con demasiada lentitud para ser importante si no fuera por el hecho de que existe una enzima llamada *anhídrido carbónico* dentro de los glóbulos rojos, que cataliza la reacción entre CO_2 y agua y acelera su velocidad de reacción en aproximadamente 5000 veces. Por lo tanto, en lugar de requerir muchos segundos o minutos, como ocurre en el plasma, la reacción ocurre tan rápidamente en los glóbulos rojos que alcanza un equilibrio casi completo en una pequeña fracción de segundo. Este fenomeno enon permite enormes cantidades de CO_2 reaccionar con el agua de los glóbulos rojos, incluso antes de que la sangre salga del capilares tisulares.

Disociación de ácido carbónico en iones bicarbonato e hidrógeno. En otra fracción de segundo, el coche ácido bónico formado en los glóbulos rojos (H_2CO_3) se disocia en H^+ y *iones de bicarbonato* (H^+ y HCO_3^-). La mayoría de los H^+ Los iones luego se combinan con la hemoglobina en los glóbulos rojos porque la proteína de la hemoglobina es un poderoso ácido-base buffer. A su vez, muchas de las HCO_3^- iones se difunden desde el glóbulos rojos en el plasma, mientras que los iones de cloruro se difunden en los glóbulos rojos para ocupar su lugar. Esta difusión es posible gracias a la presencia de un especial *proteína transportadora de cloruro de bicarbonato* en la membrana de los glóbulos rojos que transporta estos dos iones en direcciones opuestas a velocidades rápidas. Por lo tanto, el contenido de cloruro de los glóbulos rojos venosos es mayor que el de los glóbulos rojos arteriales, un fenómeno llamado *cambio de cloruro*.

La combinación reversible de CO_2 con agua en los glóbulos rojos bajo la influencia de anhidrasa carbónica representa aproximadamente el 70% del CO_2 transportado desde el tejidos a los pulmones. Así, este medio de transporte de CO_2 es lo mas importante. De hecho, cuando un anhídrido carbónico Se administra un inhibidor de la drasa (p. ej., acetazolamida) a un animal para bloquear la acción de la anhidrasa carbónica en el glóbulos rojos, CO_2 el transporte desde los tejidos se convierte en tan pobre que el tejido Pco2 puede aumentar a 80 mmHg en lugar de los 45 mmHg normales.

Transporte de CO_2 en combinación con hemoglobina y proteínas plasmáticas: carbaminohemoglobina. En anuncio-dición a reaccionar con agua, CO_2 reacciona directamente con los radicales amina de la molécula de hemoglobina para formar el compuesto *carbaminohemoglobina* (CO_2Hgb). Esta combinación de CO_2 y la hemoglobina es una reacción reversible

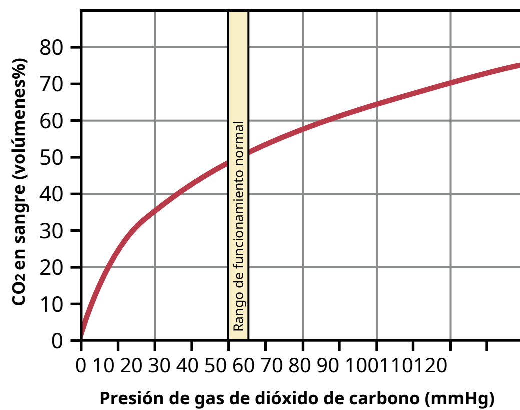


Figura 41-14. Curva de disociación de dióxido de carbono.

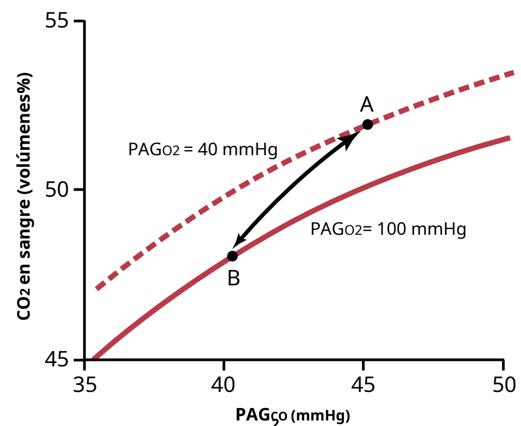


Figura 41-15. Partes de la curva de disociación de dióxido de carbono cuando la P_{O_2} es de 100 o 40 mm Hg. los *flecha* representa el efecto Haldane sobre el transporte de dióxido de carbono.

que ocurre con un vínculo flojo, por lo que el CO_2 es fácil de recuperar alquilado en los alvéolos, donde el P_{CO_2} es menor que en los capilares pulmonares.

Una pequeña cantidad de CO_2 también reacciona de la misma forma con las proteínas plasmáticas en los capilares tisulares. Esta reacción ción es mucho menos significativa para el transporte de CO_2 porque la cantidad de estas proteínas en la sangre es solo un cuarto de la cantidad de hemoglobina.

La cantidad de CO_2 que se puede transportar desde los tejidos periféricos a los pulmones mediante la combinación de carbamino con hemoglobina y proteínas plasmáticas es aproximadamente el 30% de la cantidad total transportada, es decir, normalmente alrededor de 1,5 ml de CO_2 en cada 100 ml de sangre. Sin embargo, debido a que esto la reacción es mucho más lenta que la reacción del CO_2 con agua dentro de los glóbulos rojos, es dudoso que bajo condiciones normales este mecanismo carbamino transporta más del 20% del CO total$_2$.

CURVA DE DISOCIACIÓN DE DIÓXIDO DE CARBONO

La curva que se muestra en **Figura 41-14.**, los *CO_2 curva de disociación*, describe la dependencia del CO total en sangre$_2$ en todo su formularios en P_{CO_2}. Tenga en cuenta que la sangre normal P_{CO_2} está dentro de un rango estrecho de 40 mmHg en sangre arterial y 45 mmHg en sangre venosa. Tenga en cuenta también que la concentración normal de CO_2 en la sangre en todas sus diferentes formas es aproximadamente el 50 por ciento en volumen, pero solo el 4 por ciento en volumen de esto se intercambia durante ing transporte normal de CO_2 de los tejidos a los pulmones. Es decir, la concentración se eleva a aproximadamente 52 por ciento en volumen. a medida que la sangre pasa a través de los tejidos y desciende a aproximadamente el 48 por ciento del volumen a medida que pasa por los pulmones.

Cuando el oxígeno se une a la hemoglobina, CO_2 Se libera (el efecto Haldane) para aumentar el CO_2 Transporte

Anteriormente en el capítulo, notamos que un aumento en el CO_2 en la sangre causa O_2 ser desplazado de la hemoglobina (el efecto Bohr), que es un factor importante en el aumento ing O_2 transporte. Lo contrario también es cierto: unión de O_2 con hemoglobina tiende a desplazar el CO_2 de la sangre. Este efecto, llamado *Efecto Haldane*, está cuantitativamente lejos más importante en la promoción del CO_2 transporte que el efecto Bohr en la promoción de O_2 transporte.

El efecto Haldane resulta del simple hecho de que el combinación de O_2 con hemoglobina en los pulmones hace que la hemoglobina se convierta en un ácido más fuerte. Esto desplaza CO_2 de la sangre a los alvéolos de dos formas. Primero, la hemoglobina más ácida tiene menos tendencia a combinar con CO_2 para formar carbaminohemoglobina, por lo tanto desplazando gran parte del CO_2 que está presente en la forma carbamino de la sangre. En segundo lugar, el aumento de la acidez. de la hemoglobina también hace que libere un exceso de H^+, y estos iones se unen con HCO_3^- para formar ácido carbónico, que luego se disocia en agua y CO_2, y el CO_2 se libera de la sangre a los alvéolos y, finalmente, a El aire.

Figura 41-15. demuestra cuantitativamente el significado cance del efecto Haldane en el transporte de CO_2 de los tejidos a los pulmones. Esta figura muestra pequeñas porciones de dos CO_2 curvas de disociación: (1) cuando el P_{O_2} es de 100 mm Hg, que es el caso de los capilares sanguíneos de los pulmones; y (2) cuando el P_{O_2} es de 40 mm Hg, que es el caso en los capilares tisulares. El punto A muestra que el Pco normal$_2$ de 45 mm Hg en los tejidos causa el 52 por ciento del volumen de CO_2 para combinar con la sangre. Al entrar en los pulmones, el P_{CO_2} cae a 40 mm Hg, y la P_{O_2} se eleva a 100 mm Hg. Si el CO$_2$ La curva de disociación no cambió debido a el efecto Haldane, el CO_2 El contenido de la sangre caería solo al 50 por ciento en volumen, lo que sería una pérdida de solo 2 por ciento en volumen de CO_2. Sin embargo, el aumento de P_{O_2} en los pulmones baja el CO_2 curva de disociación desde la parte superior curva a la curva inferior de la figura, por lo que el CO_2 el contenido cae al 48 por ciento en volumen (punto B). Esto representa una pérdida adicional de dos por ciento en volumen de CO_2. Por lo tanto, *los El efecto Haldane duplica aproximadamente la cantidad de CO_2 liberado de la sangre en los pulmones y aproximadamente duplica la cantidad de CO_2 recogido en los tejidos.*

Cambio en la acidez de la sangre durante la co_2 Transporte

El ácido carbónico formado cuando CO_2 entra a la sangre en los tejidos periféricos disminuye el pH sanguíneo. Sin embargo, la reaccin de este ácido con los tampones ácido-base de la sangre

ventila la H^+ la concentración aumente mucho (y el pH disminuya mucho). Normalmente, sangre arterial tiene un pH de aproximadamente 7,41 y a medida que la sangre adquiere CO_2 en los capilares tisulares, el pH desciende a un valor venoso de alrededor de 7.37. En otras palabras, un cambio de pH de 0.04 unidades requiere lugar. Lo contrario ocurre cuando el CO_2 se libera de la sangre en los pulmones, y el pH aumenta hasta el valor arterial de 7,41 una vez más. Durante el ejercicio intenso u otras condiciones de alta actividad metabólica, o cuando el flujo sanguíneo a través de los tejidos es lento, la disminución del pH en la sangre del tejido (y en los tejidos mismos) puede ser de hasta 0,50, aproximadamente 12 veces lo normal, causando así acidosis tisular significativa.

RELACIÓN DE INTERCAMBIO RESPIRATORIO

El estudiante perspicaz habrá notado que la transpuerto de O_2 de los pulmones a los tejidos por cada 100 ml de sangre es de unos 5 ml, mientras que el transporte normal de CO_2 de los tejidos a los pulmones es de aproximadamente 4 ml. Por lo tanto, bajo condiciones normales de reposo, solo alrededor del 82% de CO_2 expira de los pulmones como O_2 es captado por los pulmones. La proporción de CO_2 salida a O_2 la captación se llama *relación de intercambio respiratorio* (R). Es decir:

$$= \frac{\text{Tasa de producción de dióxido de carbono}}{\text{Tasa de absorción de oxígeno}}$$

El valor de R cambia en diferentes condiciones metabólicas. Cuando una persona usa carbohidratos exclusivamente para el metabolismo corporal, R aumenta a 1,00. Por el contrario, cuando una persona usa grasas exclusivamente para obtener energía metabólica, el nivel de R cae hasta 0,7. La razón de esta diferencia es que cuando O_2 se metaboliza con carbohidratos, una molécula de CO_2 se forma por cada molécula de O_2 consumado; cuando O_2 reacciona con las grasas, una gran parte de la O_2 se combina con átomos de hidrógeno de las grasas para formar agua en lugar de CO_2. En otras palabras, cuando las grasas se metabolizan, el*cociente respiratorio de la reacción química ciones* en los tejidos es de aproximadamente 0,70 en lugar de 1,00. (El cociente respiratorio tisular se analiza enCapítulo 72.) Para una persona con una dieta normal que consume cantidades medias de carbohidratos, grasas y proteínas, el valor medio de R se considera 0,825.

Bibliografía

Clanton TL, Hogan MC, Gladden LB: Regulación del intercambio de gases celulares, detección de oxígeno y control metabólico. Compr Physiol 3: 1135, 2013.

Geers C, Gros G: Transporte de dióxido de carbono y anhidrasa carbónica en sangre y músculo. Physiol Rev 80: 681, 2000.

Jensen FB: pH de los glóbulos rojos, efecto Bohr y otras oxigenaciones fenómenos relacionados en sangre O_2 y compañía$_2$ transporte. Acta Physiol Scand 182: 215, 2004.

Jensen FB: El doble papel de los glóbulos rojos en el suministro de oxígeno a los tejidos: transportadores de oxígeno y reguladores del flujo sanguíneo local. J Exp Biol 212: 3387, 2009.

Joyner MJ, Casey DP: Regulación del aumento del flujo sanguíneo (hiperemia) a los músculos durante el ejercicio: una jerarquía de necesidades fisiológicas en competencia. Physiol Rev 95: 549, 2015.

Maina JN, West JB: ¡Delgadas y fuertes! El dilema de la bioingeniería en el diseño estructural y funcional de la barrera sangre-gas. Physiol Rev 85: 811, 2005.

Mairbäurl H, Weber RE: Transporte de oxígeno por hemoglobina. Compr Physiol 2: 1463, 2012.

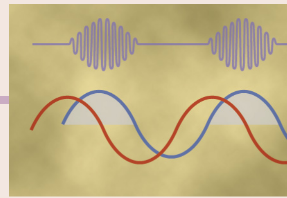
Moore LG: Medición de la adaptación a gran altitud. J Appl Physiol 123: 1371, 2017.

Poole DC, Jones AM: cinética de absorción de oxígeno. Compr Physiol 2: 933, 2012.

Richardson RS: Transporte y utilización de oxígeno: una integración de los sistemas musculares. Adv Physiol Educ 27: 183, 2003.

Rossiter HB: Ejercicio: Consideraciones cinéticas para el intercambio de gases. Compr Physiol. 1: 203, 2011.

Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M: gradientes de oxígeno en la microcirculación. Physiol Rev 83: 933, 2003.



CAPÍTULO 4 2

ONU ITVII

Regulación de la respiración

El sistema nervioso normalmente ajusta la tasa de ventilación alveolar para satisfacer las demandas del cuerpo casi exactamente para que la presión parcial de oxígeno (Po_2) y coche presión parcial de dióxido de carbono (Pco_2) en la sangre arterial apenas se alteran, incluso durante el ejercicio intenso y la mayoría otros tipos de estrés respiratorio. Este capítulo describe la función de este sistema neurogénico para la regulación de la respiración.

CENTRO RESPIRATORIO

los *centro respiratorio* está compuesto por varios grupos de neuronas ubicadas *bilateralmente* en el *Medula oblonga* y protuberancia del tronco encefálico, como se muestra en **Figura 42-1** . Se divide en tres colecciones principales de neuronas: (1) una *grupo respiratorio dorsal*, ubicado en la porción dorsal de la médula, que principalmente causa inspiración; (2) una*grupo respiratorio ventral*, ubicado en la parte ventrolateral de la médula, que principalmente causa la espiración; y (3) el *centro neumotáxico*, ubicado dorsalmente en la porción superior de la protuberancia, que controla principalmente la frecuencia y la profundidad de la respiración.

GRUPO DE NEURONAS RESPIRATORIAS DORSALES CONTROLES LA INSPIRACIÓN Y EL RITMO RESPIRATORIO

El grupo de neuronas respiratorias dorsal juega un papel fundamental en el control de la respiración y se extiende la mayor parte de la longitud de la médula. *núcleo del tracto solitario* (NTS), aunque neuronas adicionales en la sustancia reticular adyacente de la médula también juegan un papel importante en el control respiratorio. El NTS es la terminación sensorial de los nervios vagal y glosofaríngeo, que transmiten señales sensoriales al centro respiratorio desde los siguientes: (1) quimiorreceptores periféricos; (2) barorreceptores; (3) receptores en el hígado, páncreas y múltiples partes del tracto gastrointestinal; y (4) varios tipos de receptores en los pulmones.

Descargas inspiratorias rítmicas del grupo respiratorio dorsal. El ritmo básico de la respiración se genera principalmente en el grupo respiratorio dorsal de neuronas. rons. Incluso cuando se han seccionado todos los nervios periféricos que entran en la médula y se ha seccionado el tronco encefálico por encima y por debajo de la médula, este grupo de neuronas aún emite ráfagas repetitivas de*potenciales de acción neuronales inspiratorios*. Se desconoce la causa básica de estas descargas repetitivas. En los animales primitivos, se han encontrado redes neuronales en las que la actividad de un conjunto de neuronas excita un segundo conjunto, que a su vez inhibe al primero. Luego, después de un período de tiempo, el mecanismo se repite y continúa a lo largo de la vida del animal. En el ser humano están presentes redes similares de neuronas, ubicadas enteramente dentro de la médula; probablemente involucra no sólo al grupo respiratorio dorsal, sino también a las áreas adyacentes de la médula y es responsable del ritmo básico de la respiración.

Señal de "rampa" inspiratoria. La señal nerviosa que se transmite a los músculos inspiratorios, principalmente al diafragma, no es un estallido instantáneo de potenciales de acción. En cambio, comienza débilmente y aumenta de manera constante en forma de rampa durante aproximadamente 2 segundos en la respiración normal. Luego cesa abruptamente durante aproximadamente los siguientes 3 segundos, lo que apaga la excitación del diafragma y permite que el retroceso elástico de los pulmones y la pared torácica provoque la espiración. A continuación, la señal inspiratoria comienza de nuevo para otro ciclo; este ciclo se repite una y otra vez, y la expiración se produce en el medio. Por tanto, la señal inspiratoria es una*señal de rampa*. La ventaja obvia de la rampa es que provoca un aumento constante del volumen de los pulmones durante la inspiración, en lugar de jadeos inspiratorios.

Se controlan dos cualidades de la rampa inspiratoria, de la siguiente manera:

1. Control de la *tasa de aumento de la señal de rampa* de modo que durante la respiración intensa, la rampa aumenta rápidamente y, por lo tanto, llena los pulmones rápidamente.
2. Control de la *punto límite en el que la rampa cesa repentinamente*, que es el método habitual para controlar la frecuencia respiratoria. Es decir, cuanto antes cese la rampa, menor será la duración de la inspiración. Este método también acorta la duración de la expiración. Por tanto, aumenta la frecuencia de la respiración.

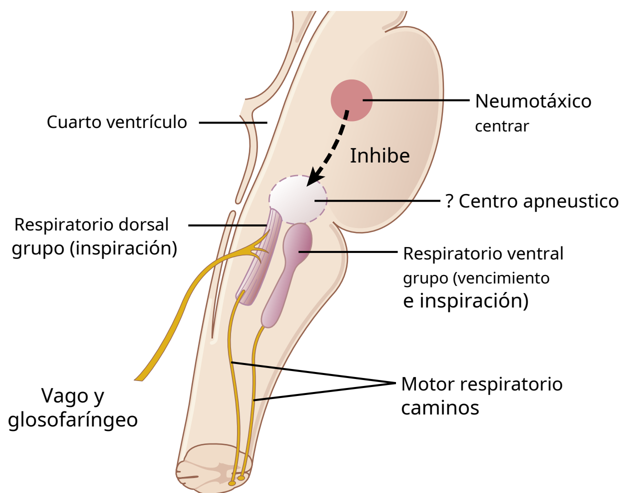


Figura 42-1. Organización del centro respiratorio.

EL CENTRO NEUMOTAXICO LIMITA LA DURACION DE LA INSPIRACION Y AUMENTA LA FRECUENCIA RESPIRATORIA

A *centro neumotáxico*, ubicado dorsalmente en el *núcleo parabraquial* de la protuberancia superior, transmite señales al área inspiratoria. El efecto principal de este centro es controlar el punto de "apagado" de la rampa inspiratoria, controlando así la duración de la fase de llenado del ciclo pulmonar. Cuando la señal neumotáxica es fuerte, la inspiración puede durar tan solo 0,5 segundos, llenando así los pulmones solo un poco; cuando la señal neumotáxica es débil, la inspiración puede continuar durante 5 segundos o más, llenando así los pulmones con cantidades mucho mayores de aire.

La función del centro neumotáxico es principalmente limitar la inspiración, que tiene un efecto secundario de aumentar la frecuencia respiratoria porque la limitación de la inspiración también acorta la espiración y el período completo de cada respiración. Una señal neumotáxica fuerte puede aumentar la frecuencia respiratoria de 30 a 40 respiraciones / min, mientras que una señal neumotáxica débil puede reducir la frecuencia a solo 3 a 5 respiraciones / min.

GRUPO VENTRAL DE NEURONAS RESPIRATORIAS: FUNCIONES TANTO EN LA INSPIRACIÓN COMO EN LA EXPIRACIÓN

Ubicado en cada lado de la médula, unos 5 milímetros anterior y lateral al grupo de neuronas respiratorias dorsal, es el *grupo respiratorio ventral de neuronas*, encontrado en el *núcleo ambiguo* rostralmente y el *núcleo retroambiguus* caudalmente. La función de este grupo neuronal difiere de la del grupo respiratorio dorsal en varios aspectos importantes:

1. Las neuronas del grupo respiratorio ventral permanecen casi totalmente *inactivo* durante la respiración tranquila normal. Por lo tanto, la respiración tranquila normal es causada solo por señales inspiratorias repetitivas del grupo respiratorio dorsal transmitidas principalmente al diafragma, y la espiración resulta del retroceso elástico de los pulmones y la caja torácica.
2. Las neuronas respiratorias ventrales no parecen participar en la oscilación rítmica básica que controla la respiración.
3. Cuando el impulso respiratorio para aumentar la pulmo- Cuando la ventilación es mayor de lo normal, las señales respiratorias se propagan a las neuronas respiratorias ventrales desde el mecanismo de oscilación básico del área respiratoria dorsal. Como consecuencia, el área respiratoria ventral también contribuye con un impulso respiratorio adicional.
4. La estimulación eléctrica de algunas de las neuronas del grupo ventral provoca la inspiración, mientras que la estimulación de otras provoca la espiración. Por tanto, estas neuronas contribuyen tanto a la inspiración como a la espiración. Son especialmente importantes para proporcionar las poderosas señales espiratorias a los músculos abdominales durante una espiración muy intensa. Por lo tanto, esta área opera más o menos como un mecanismo de sobremarcha cuando se requieren altos niveles de ventilación pulmonar, especialmente durante el ejercicio intenso.

LAS SEÑALES DE INFLACIÓN PULMONAR LIMITAN LA INSPIRACIÓN: EL REFLEJO DE INFLACIÓN HERING-BREUER

Además de los mecanismos de control respiratorio del sistema nervioso central que operan completamente dentro del tallo cerebral, las señales nerviosas sensoriales de los pulmones también ayudan a controlar la respiración. Lo más importante es que se encuentran en las porciones musculares de las paredes de los bronquios y bronquiolos a lo largo de los pulmones.*receptores de estiramiento* que transmiten señales a través del *vagi* en el grupo de neuronas respiratorias dorsal cuando los pulmones se estiran demasiado. Estas señales afectan la inspiración de la misma manera que las señales del centro neumotáxico; es decir, cuando los pulmones se sobreinflan, los receptores de estiramiento activan una respuesta de retroalimentación apropiada que “apaga” la rampa inspiratoria y, por lo tanto, detiene la inspiración adicional. Este mecanismo se llama *Reflejo de inflación de Hering-Breuer*. Este reflejo también aumenta la frecuencia respiratoria, como ocurre con las señales del centro neumotáxico.

En humanos, el reflejo de Hering-Breuer probablemente no se activa hasta que el volumen corriente aumenta a más de tres veces lo normal (>≈1,5 L / respiración). Por lo tanto, este reflejo parece ser principalmente un mecanismo de protección para prevenir una inflación pulmonar excesiva, más que un factor importante en el control normal de la ventilación.

CONTROL DE LA ACTIVIDAD GENERAL DEL CENTRO RESPIRATORIO

Hasta este punto, hemos discutido los mecanismos básicos para provocar la inspiración y la espiración, pero también es importante saber cómo la intensidad de las señales de control respiratorio aumenta o disminuye para adaptarse a las necesidades ventilatorias del cuerpo. Por ejemplo, durante el ejercicio intenso, las tasas de oxígeno (O_2) uso y dióxido de carbono (CO_2)

la formación a menudo aumenta hasta 20 veces lo normal, lo que requiere aumentos proporcionales en la ventilación pulmonar. El propósito principal del resto de este capítulo es discutir este control de la ventilación de acuerdo con las necesidades respiratorias del cuerpo.

CONTROL QUÍMICO DE LA RESPIRACIÓN

El objetivo final de la respiración es mantener una adecuada concentraciones de O_2, CO_2 y H^+ en los tejidos. Es una suerte, por tanto, que la actividad respiratoria sea altamente sensible a los cambios en cada una de estas sustancias.

Exceso de CO_2 o exceso H^+ en la sangre actúan principalmente directamente sobre el centro respiratorio, provocando un gran aumento fuerza de las señales motoras inspiratorias y espiratorias a los músculos respiratorios. El oxígeno, por el contrario, no tiene mayor *directo* efecto sobre el centro respiratorio del cerebro en el control de la respiración. En cambio, actúa casi por completo en periféricos *quimiorreceptores* ubicado en el *carótida* y *cuerpos aórticos*, y estos quimiorreceptores a su vez transmiten señales nerviosas apropiadas al centro respiratorio para el control de la respiración.

CONTROL DIRECTO DE LA ACTIVIDAD DEL CENTRO RESPIRATORIO POR CO_2 Y H^+

Área quimiosensible del centro respiratorio debajo de la superficie ventral de la médula. Hemos analizado principalmente tres áreas del centro respiratorio: el grupo de neuronas respiratorias dorsal, el grupo respiratorio ventral y el centro neumotáxico. Se cree que ninguno de estos se ve afectado directamente por cambios en el CO en sangre₂ o H^+ concentración. En cambio, un área neuronal adicional, a *área quimiosensible*, se muestra en la **Figura 42-2**, se localiza bilateralmente, a sólo 0,2 milímetros por debajo de la superficie ventral de la médula. Esta zona es muy sensible a cambios en sangre P_{CO_2} o H^+ concentración, y a su vez excita las otras porciones del centro respiratorio.

Excitación de las neuronas quimiosensibles por H^+ Probablemente sea el estímulo principal. Las neuronas sensoras en el área quimiosensible están especialmente excitadas por H^+; de hecho, se cree que H^+ puede ser el único estímulo directo importante para estas neuronas. Sin embargo, H^+ los iones no atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica. Por esta razón, los cambios en H^+ concentración en la sangre tienen un efecto considerablemente menor en la estimulación de las neuronas quimiosensibles que cambios en el CO en sangre₂, aunque CO_2 Se cree que estimula estas neuronas de forma secundaria al cambiar la H^+ concentración, como se explica en la siguiente sección.

CO_2 Estimula indirectamente a los quimiosensibles Neuronas Aunque CO_2 tiene poco efecto directo en la estimulación de las neuronas en el área quimiosensible, tiene un potente efecto indirecto. Tiene este efecto al reaccionar con el agua de los tejidos para formar ácido carbónico, que disse asocia en H^+ y HCO_3^-; El h+ entonces ten un potente efecto estimulante directo sobre la respiración. Estas reacciones se muestran en **Figura 42-2**.

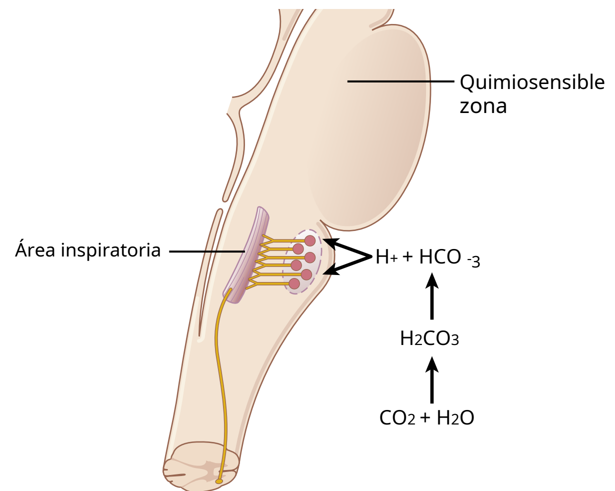


Figura 42-2. Estimulación de la *inspiratorio del tronco encefálico* área por señales del *área quimiosensible* localizada bilateralmente en la médula, situada sólo una fracción de milímetro por debajo de la superficie medular ventral. Tenga en cuenta también que H^+ estimula el área quimiosensible, pero el dióxido de carbono en el líquido da lugar a la mayor parte del H^+.

¿Por qué la sangre CO_2 tienen un efecto más potente en la estimulación de las neuronas quimiosensibles que la sangre H^+? La respuesta es que la barrera hematoencefálica no es muy permeable a H^+, pero CO_2 pasa a través de esta barrera casi como si la barrera no existiera. En consecuencia, cuando-siempre la sangre P_{CO_2} aumenta, también lo hace el P_{CO_2} tanto del líquido intersticial de la médula como del cerebroespinal líquido. En ambos fluidos, el CO_2 reacciona inmediatamente con el agua para formar nuevo H^+. Así, paradójicamente, más H^+ se libera en el sensor respiratorio quimiosensible área de dolor de la médula cuando la sangre CO_2 La concentración aumenta que cuando la sangre H^+ concentración aumenta. Por esta razón, la actividad del centro respiratorio es aumentado muy fuertemente por cambios en el CO en sangre₂, hecho que posteriormente discutiremos cuantitativamente.

Efecto estimulante atenuado del CO_2 Después de los primeros 1 a 2 días. Excitación del centro respiratorio por CO_2 es genial las primeras horas después de la sangre CO_2 primero aumenta, pero luego disminuye gradualmente durante los próximos 1 o 2 días, disminuyendo a aproximadamente una quinta parte del efecto inicial. Parte de esta disminución se debe al reajuste renal de la H^+ concentración en la sangre circulante vuelve a la normalidad después de El co₂ primero aumenta la H^+ concentración. Los riñones logran este reajuste aumentando el HCO_3^- en sangre, que se une con H^+ en la sangre y el líquido cefalorraquídeo para reducir sus concentraciones. Pero, aún más importante-ly, durante un período de horas, el HCO_3^- también se difunde lentamente a través de las barreras sangre-cerebro y sangre-líquido cefalorraquídeo y se combinan directamente con H^+ adyacentes a las neuronas respiratorias también, reduciendo así el H^+ de vuelta a cerca normal. Un cambio en el CO en sangre₂ Por tanto, la concentración tiene un potente *agudo* efecto sobre el control del impulso respiratorio pero solo un débil *crónico* efecto después de unos días de adaptación.

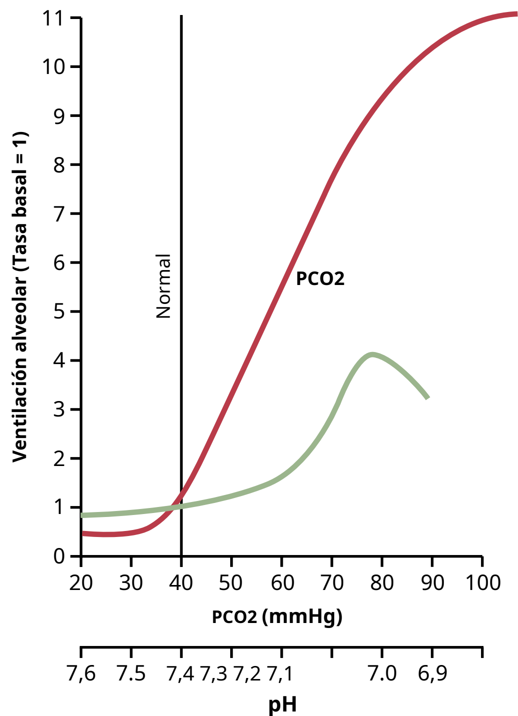


Figura 42-3. Efectos del aumento de P en sangre arterial$_{co2}$ y disminución del pH arterial (aumento de H^+ concentración) en la tasa de ventilación.

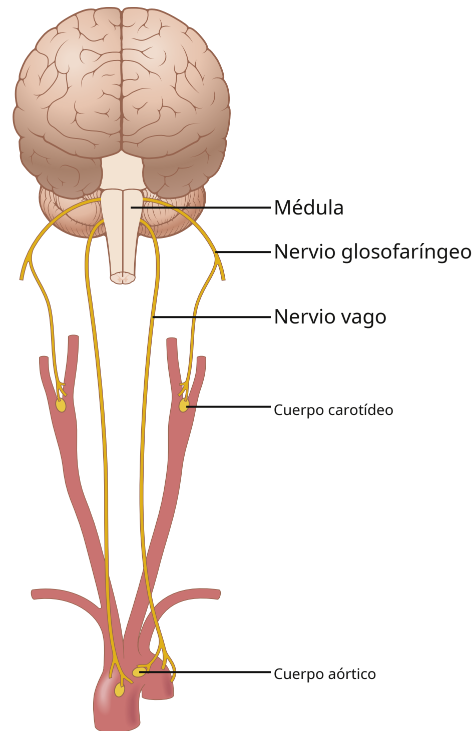


Figura 42-4. Control respiratorio por quimiorreceptores periféricos en los cuerpos carotídeo y aórtico.

Efectos cuantitativos de la Pco en sangre$_2$ y H^+ Concentración en la ventilación alveolar. Figura 42-3. muestra cuantitativamente los efectos aproximados de la sangre Pco_2 y el pH de la sangre (que es una medida logarítmica inversa de H^+ concentración) en la ventilación alveolar. Nótese especialmente el marcado aumento de la ventilación causado por una pliegue en Pco_2 *en el rango normal* entre 35 y 75 mm Hg, lo que demuestra el tremendo efecto que CO_2 cambios tienen en el control de la respiración. Por el contrario, el cambio en la respiración en el rango de pH sanguíneo normal, que está entre 7,3 y 7,5, es menos del 10%.

Cambios en O_2 Tienen poco efecto directo sobre el control de el Centro Respiratorio. Cambios en O_2 concentración no tienen virtualmente *directo* efecto sobre el centro respiratorio sí mismo para alterar el impulso respiratorio, aunque O_2 los cambios tienen un efecto indirecto, actuando a través de la periferia quimiorreceptores, como se explica en la siguiente sección.

Aprendimos en Capítulo 41 que el sistema tampón de hemoglobina-oxígeno proporciona cantidades casi exactamente normales de O_2 a los tejidos, incluso cuando la Po pulmonar$_2$ cambia de un valor tan bajo como 60 mm Hg hasta un valor tan alto como 1000 mmHg. Por lo tanto, excepto en condiciones especiales, entrega adecuada de O_2 puede ocurrir a pesar de los cambios en la ventilación pulmonar que van desde ligeramente por debajo de la mitad de lo normal hasta alto como 20 o más veces lo normal. Esto no es cierto para el CO_2 porque tanto la sangre como el tejido Pco_2 cambiar inversamente con la tasa de ventilación pulmonar; así, los procesos de la evolución animal han hecho CO_2 el controlador principal de la respiración, no O_2.

Sin embargo, para aquellas condiciones especiales en las que los tejidos meterse en problemas por falta de O_2, el cuerpo tiene un mecanismo especial de control respiratorio ubicado en la periferia quimiorreceptores generales, fuera del centro respiratorio del cerebro. Este mecanismo responde cuando la sangre O_2 cae tambien baja, principalmente por debajo de un Po_2 de 70 mmHg, como se explica en la siguiente sección.

SISTEMA QUIMORECEPTOR PERIFÉRICO: PAPEL DEL OXÍGENO EN EL CONTROL RESPIRATORIO

Además del control de la actividad respiratoria por el propio centro respiratorio, se dispone de otro mecanismo para controlar la respiración. Este mecanismo es el *sistema de quimiorreceptores periféricos*, se muestra en la Figura 42-4.. Receptores químicos nerviosos especiales, llamados *quimiorreceptores*, se encuentran en varias áreas fuera del cerebro. Son especialmente importante para detectar cambios en O_2 en la sangre, aunque también responden en menor medida a los cambios en CO_2 y H^+ concentraciones. Los quimiorreceptores transmiten señales nerviosas al centro respiratorio del cerebro. para ayudar a regular la actividad respiratoria.

La mayoría de los quimiorreceptores se encuentran en el *cuerpos carotideos*. Sin embargo, algunos también están en el *cuerpos aórticos*, mostrado en la parte inferior de Figura 42-4.y muy pocas se localizan en otros lugares en asociación con otras arterias de las regiones torácica y abdominal.

los *cuerpos carotideos* se localizan bilateralmente en las bifurcaciones de las arterias carótidas comunes. Sus fibras nerviosas aferentes pasan a través de los nervios de Hering hasta el

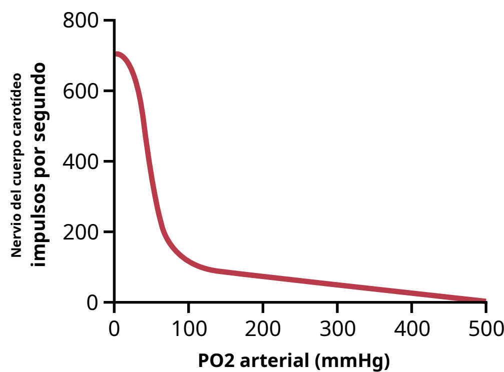


Figura 42-5. Efecto de la P arterial$_{O2}$ en la frecuencia de impulsos del cuerpo carotídeo.

nervios glosofaríngeos y luego al área respiratoria dorsal de la médula. los *cuerpos aórticos* se encuentran a lo largo del arco de la aorta; sus fibras nerviosas aferentes pasan a través del *vagi*, también al área respiratoria medular dorsal. Cada uno de los cuerpos

quimiorreceptores recibe su propio suministro de sangre especial a través de una arteria de un minuto directamente del tronco arterial adyacente. El flujo de sangre a través de estos cuerpos es extremo, 20 veces el peso de los propios cuerpos cada uno.

minuto. Por tanto, el porcentaje de O_2 eliminado de la sangre que fluye es prácticamente cero, lo que significa que *el che- más receptores están expuestos en todo momento a la sangre arterial*, no sangre venosa, y su Po_2 los valores son Po arterial$_2$ valores.

La disminución del oxígeno arterial estimula los quimiorreceptores. Cuando la concentración de oxígeno en la sangre arterial cae por debajo de lo normal, los quimiorreceptores se estimulan fuertemente. Este efecto se demuestra en **Figura 42-5.**, que muestra el efecto de diferentes niveles de *arterial*

Correos$_2$ sobre la tasa de transmisión de impulsos nerviosos desde un cuerpo carotídeo. Tenga en cuenta que la tasa de impulso es particularmente sensible sensible a los cambios en la Po arterial$_2$ en el rango de 60 mmHg hasta 30 mmHg, un rango en el que la hemoglobina saturada ción con oxígeno disminuye rápidamente.

Mecanismo básico de estimulación de los quimiorreceptores tors por O_2 Deficiencia. El medio exacto por el cual lowPo_2 excita las terminaciones nerviosas en el cuerpo carotídeo y aórtico Todavía no se comprenden completamente. Sin embargo, estos cuerpos tienen múltiples células glandulares muy características, llamadas *células glómicas*, que hacen sinapsis directa o indirectamente con las terminaciones nerviosas. La evidencia actual sugiere que estas células glómicas funcionan como quimiorreceptores y luego estimulan las terminaciones nerviosas (**Figura 42-6.**). Glomus

las células tienen *O_2-canales de potasio sensibles* que son inactivos animado cuando la sangre Po_2 disminuye notablemente. Esta inactivación hace que la célula se despolarice, lo que a su vez abre *canales de calcio dependientes de voltaje* y aumenta la concentración de iones de calcio intracelular. El mayor número de iones de calcio estimula la liberación de un neurotransmisor que activa las neuronas aferentes que envían señales al sistema nervioso central y estimulan la respiración. Aunque los primeros estudios sugirieron que la dopamina o la acetilcolina podrían

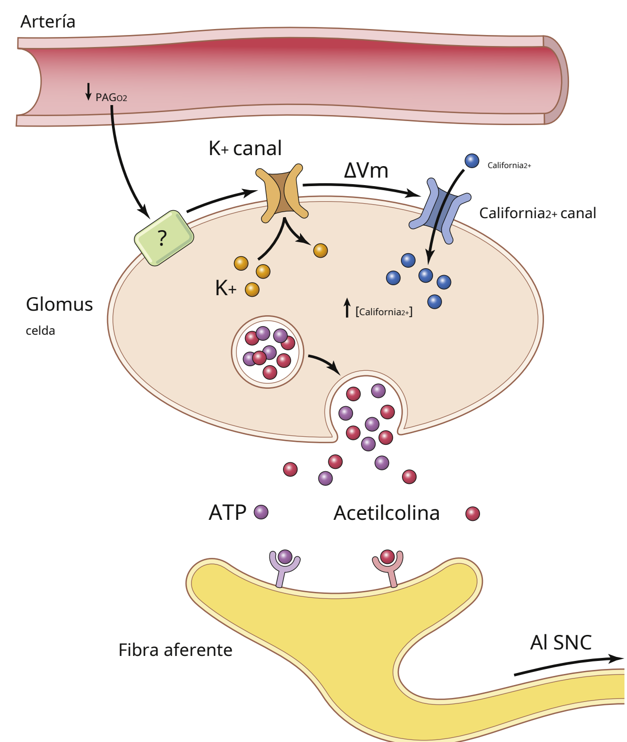


Figura 42-6. Detección de oxígeno en las células glómicas del cuerpo carotídeo. Cuando la P_{O2} disminuye por debajo de alrededor de 60 mm Hg, los canales de potasio se cierran, causando ing despolarización celular, apertura de canales de calcio y aumento de la concentración de iones de calcio citosólico. Esto estimula la liberación del transmisor (el trifosfato de adenosina [ATP] es probablemente el más importante), que activa las fibras aferentes que envían señales al sistema nervioso central (SNC) y estimulan la respiración. Los mecanismos por los cuales baja P_{O2} las influencias de la actividad de los canales de potasio aún no están claras. ΔVm, cambio en el voltaje de la membrana.

ser los principales neurotransmisores, estudios más recientes sugieren que durante la hipoxia, *trifosfato de adenosina* (ATP) puede ser el neurotransmisor excitador clave liberado por las células glómicas del cuerpo carotídeo.

Aumento de CO_2 y H^+ La concentración estimula la Quimiorreceptores. Un aumento de CO_2 o H^+ La concentración también excita los quimiorreceptores y, de esta manera, inhibe aumenta directamente la actividad respiratoria. Sin embargo, los efectos directos de ambos factores en el centro respiratorio son mucho más poderosos que sus efectos mediados a través de los quimiorreceptores (aproximadamente siete veces más poderosos). Sin embargo, hay una diferencia entre la periferia y la central. efectos trales del CO_2- la estimulación a través de los quimiorreceptores periféricos se produce hasta cinco veces más rápido como estimulación central, por lo que los quimiorreceptores periféricos pueden ser especialmente importantes para aumentar la rapidez de respuesta al CO_2 al inicio del ejercicio.

Efecto de la P arterial baja$_{o2}$ estimular Ventilación alveolar cuando el CO arterial$_2$ y H^+ Las concentraciones permanecen normales

Figura 42-7. muestra el efecto de la Po arterial baja$_2$ en la ventilación alveolar cuando el Pco_2 y H^+ las concentraciones son

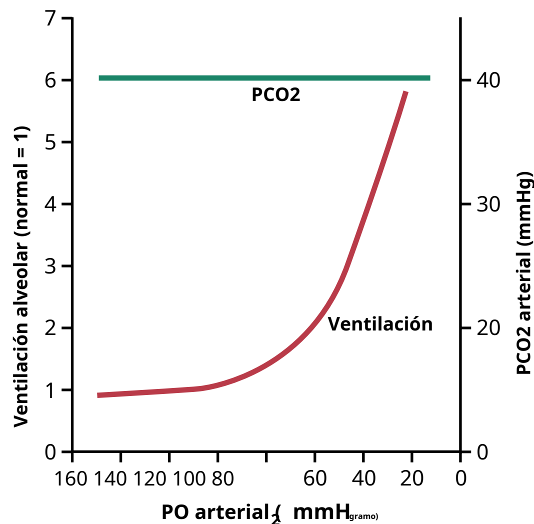


Figura 42-7. los *curva roja inferior* demuestra el efecto de diferentes diferentes niveles de P arterial$_{O2}$ en la ventilacin alveolar, mostrando 6 veces aumento de la ventilación a medida que la P_{O2} disminuye del nivel normal de 100 mm Hg a 20 mm Hg. los *línea verde superior* muestra que el arterial P_{CO2} se mantuvo a un nivel constante durante las mediciones de este estudio; El pH también se mantuvo constante.

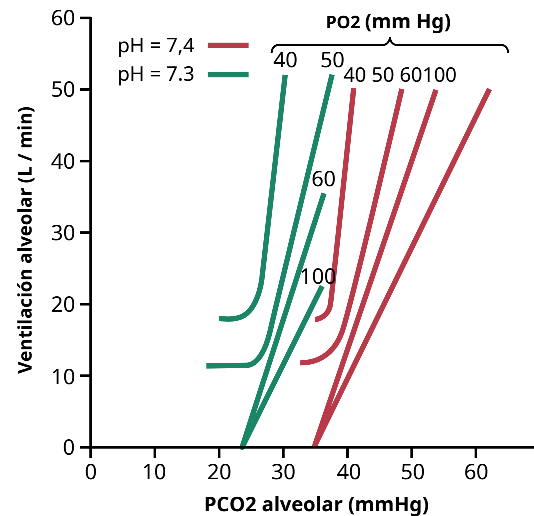


Figura 42-8. Diagrama compuesto que muestra los efectos interrelacionados de PAG$_{CO2}$, PAG$_{O2}$y pH en la ventilación alveolar. *(Datos de CunninghamDJC, Lloyd BB: La regulación de la respiración humana. Oxford: Blackwell Scientific, 1963.)*

se mantienen constantes en sus niveles normales. En otras palabras, en esta cifra, solo el impulso ventilatorio causado por una baja O_2 en los quimiorreceptores está activo. **Figura 42-7.** muestra casi ningún efecto sobre la ventilación mientras la Po arterial$_2$ permanece por encima de 100 mm Hg. Sin embargo, a presiones más bajas de 100 mm Hg, la ventilación se duplica aproximadamente cuando la arteria P_{O2} cae a 60 mm Hg y puede aumentar hasta cinco veces con Po muy baja$_2$ valores. Bajo estos condiciones, Po arterial baja$_2$ obviamente impulsa el proceso ventilatorio con bastante fuerza.

Debido a que el efecto de la hipoxia sobre la ventilación es modesto para P_{O2} valores superiores a 60 a 80 mmHg, la P_{CO2} y H^+ Las respuestas son principalmente responsables de regular la ventilación. lación en humanos sanos a nivel del mar.

Respiración crónica de O bajo$_2$ Estimula la respiración aún más: el Fenómeno de "aclimatación"

Los alpinistas han descubierto que cuando ascienden una montaña lentamente, durante un período de días en lugar de un período de horas, respiran mucho más profundamente y por lo tanto, puede soportar O atmosférico mucho más bajo$_2$ concentraciones que cuando ascienden rápidamente. Este fenomeno enon se llama *aclimatación*.

La razón de la aclimatación es que en 2 a 3 días, el centro respiratorio en el tallo cerebral pierde alrededor del 80%. de su sensibilidad a los cambios en P_{CO2} y H^+. Por lo tanto, el exceso de soplado ventilatorio de CO_2 que normalmente lo haría inhibir un aumento en la respiración no ocurre, y baja O_2 puede llevar el sistema respiratorio a un nivel mucho más alto de ventilación alveolar que en condiciones agudas. En lugar del aumento del 70% en la ventilación que podría ocurrir después exposición aguda a bajos niveles de O_2, la ventilación alveolar a menudo aumenta entre un 400% y un 500% después de 2 a 3 días de baja concentración de O_2, que ayuda enormemente a suministrar O adicional$_2$ al alpinista.

Efectos compuestos de P_{CO2}, pH y P_{O2} sobre Ventilación Alveolar

Figura 42-8. ofrece una descripción general rápida de la forma en que cual P_{O2}, P_{CO2}, y el pH juntos afectan la ventilación alveolar. Para comprender este diagrama, primero observe los cuatro curvas rojas. Estas curvas se registraron a diferentes niveles de Po arterial$_2$—40, 50, 60 y 100 mm Hg. Para cada uno de estas curvas, el P_{CO2} se cambió de niveles más bajos a más altos. Por tanto, esta familia de curvas rojas representa la combinación efectos combinados de la Pco alveolar$_2$ y P_{O2} sobre la ventilación.

Ahora observe las curvas verdes. Mientras que las curvas rojas se midieron a un pH sanguíneo de 7,4, las curvas verdes se midieron a un pH de 7,3. Ahora tenemos dos familias de curvas que representan los efectos combinados de P_{CO2} y P_{O2} en ventilación a dos valores de pH diferentes. Aún otra familia las mentiras de las curvas se desplazarían hacia la derecha a un pH más alto y hacia la izquierda a un pH más bajo. Por lo tanto, utilizando este diagrama, se puede predecir el nivel de ventilación alveolar. para la mayoría de combinaciones de PCO alveolar$_2$, Po alveolar$_2$y pH arterial.

REGULACIÓN DE LA RESPIRACIÓN DURANTE EL EJERCICIO

Durante el ejercicio vigoroso, O_2 consumo y CO_2 la formación puede aumentar hasta 20 veces. Sin embargo, en el atleta saludable, como se ilustra en **Figura 42-9.**, la ventilación alveolar normalmente aumenta casi exactamente al mismo ritmo que el aumento del nivel de metabolismo del oxígeno. La arterial Correos$_2$, P_{CO2}, y el pH permanece *casi exactamente normal*.

Al tratar de analizar qué causa el aumento de ventilación durante el ejercicio, uno se siente tentado a atribuir este

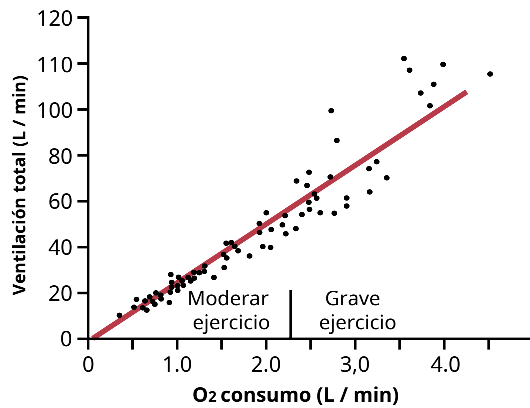


Figura 42-9. Efecto del ejercicio moderado y severo sobre el consumo de oxígeno y la frecuencia respiratoria. *(De Gray JS: Ventilación pulmonar y su regulación fisiológica. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1950.)*

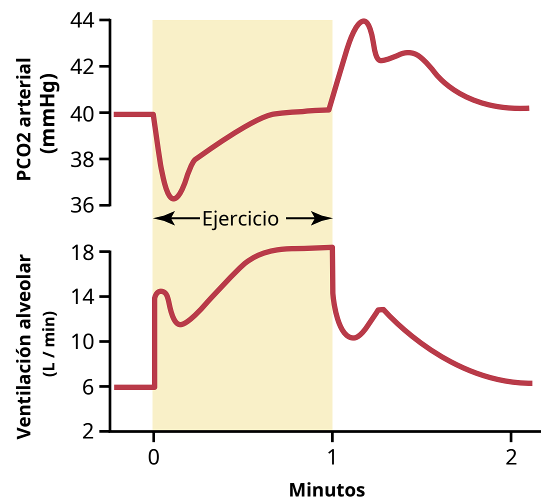


Figura 42-10. Cambios en la ventilación alveolar *(curva inferior)* y arterial P_{co2} *(curva superior)* durante un período de ejercicio de 1 minuto y también después de la finalización del ejercicio. *(Datos de Bainton CR: efecto de la velocidad vs. grado y escalofríos con la ventilación en perros durante el ejercicio activo. J Appl Physiol 33: 778, 1972.)*

aumento de la ventilación para aumentar el CO en sangre$_2$ y H_+, más una disminución en sangre O_2. Sin embargo, las mediciones de Pco arterial$_2$, pH y Po_2 muestran que ninguno de estos valores cambia significativamente durante el ejercicio, por lo que ninguno de ellos se vuelve lo suficientemente anormal como para estimular la respiración tan vigorosamente como se observa durante el ejercicio extenuante. Por tanto, ¿qué provoca una ventilación intensa durante el ejercicio? Al menos un efecto parece predominar. Se cree que el cerebro, al transmitir impulsos motores a los músculos en ejercicio, transmite impulsos colaterales al tronco cerebral al mismo tiempo para excitar el centro respiratorio. Esta acción es análoga a la estimulación del centro vasomotor del tronco encefálico durante el ejercicio que provoca un aumento simultáneo de la presión arterial.

En realidad, cuando una persona comienza a hacer ejercicio, una gran parte del aumento total de la ventilación comienza inmediatamente al inicio del ejercicio, antes de que las sustancias químicas de la sangre hayan tenido tiempo de cambiar. Es probable que la mayor parte del aumento en la respiración sea el resultado de señales neurogénicas transmitidas directamente al centro respiratorio del tronco encefálico al mismo tiempo que las señales van a los músculos del cuerpo para causar la contracción muscular.

Interrelación entre factores químicos y nerviosos en el control de la respiración durante el ejercicio.

Cuando una persona hace ejercicio, las señales nerviosas directas presumiblemente estimulan el centro respiratorio al *casi* el correcto cantidad para suministrar el O extra$_2$ requerido para el ejercicio y para soplar CO extra$_2$. De vez en cuando, sin embargo, las señales de control respiratorio nervioso son demasiado fuertes o demasiado débiles. Los factores químicos luego juegan un papel importante en lograr el ajuste final de la respiración requerido para mantener la O_2, CO_2 y H_+ concentraciones de los fluidos corporales lo más normal posible.

Este proceso se demuestra en **Figura 42-10.**. los la curva inferior muestra cambios en la ventilación alveolar durante 1 minuto de ejercicio y la curva superior muestra cambios en Pco arterial$_2$. Tenga en cuenta que al inicio del ejercicio, la ventilación alveolar aumenta casi instantáneamente, sin un aumento inicial de la Pco arterial$_2$. De hecho, este

El aumento de la ventilación suele ser lo suficientemente grande como para que primero en realidad *disminuye* Pco arterial$_2$ por debajo de lo normal, como se muestra en la figura. La presunta razón por la cual el ventilación avanza por delante de la acumulación de CO en sangre$_2$ es que el cerebro proporciona una estimulación "anticipatoria" de la respiración al inicio del ejercicio, provocando una ventilación alveolar adicional incluso antes de que sea necesaria. Sin embargo, después de 30 a 40 segundos onds, la cantidad de CO_2 liberado a la sangre desde los músculos activos coincide aproximadamente con la tasa aumentada de ventilación, y la Pco arterial$_2$ vuelve esencialmente a la normalidad, incluso mientras continúa el ejercicio. Esto es mostrado hacia el final de 1 minuto de ejercicio en la figura.

Figura 42-11. resume el control de la respiración durante el ejercicio de otra forma, esta vez de forma más cuantitativa. La curva inferior de esta figura muestra el efecto de diferentes niveles de Pco arterial$_2$ en la ventilación alveolar cuando el cuerpo está en reposo, es decir, sin hacer ejercicio. La parte superior La curva muestra el desplazamiento aproximado de esta curva ventilatoria causado por el impulso neurogénico del centro respiratorio que se produce durante el ejercicio intenso. Los puntos indicados en las dos curvas muestran la Pco arterial$_2$ primero en el estado de reposo y luego en el estado de ejercicio. Nota en ambos casos que el Pco_2 está en el nivel normal de 40 mmHg. En otras palabras, el factor neurogénico desplaza la curva unas 20 veces en la dirección ascendente, por lo que la ventilación casi coincide la tasa de CO_2 liberación, manteniendo así la Pco arterial$_2$ cerca de su valor normal. La curva superior de**Figura 42-11.** también muestra que si durante el ejercicio la Pco arterial$_2$ cambia de su valor normal de 40 mm Hg, tiene un extra estimulante efecto sobre la ventilación en un Pco_2 valor superior a 40 mmHg y un efecto depresor en un Pco_2 valor inferior a 40 mmHg.

El control neurogénico de la ventilación durante el ejercicio puede ser en parte una respuesta aprendida. Muchos experimentos sugieren que la capacidad del cerebro para cambiar la ventilación

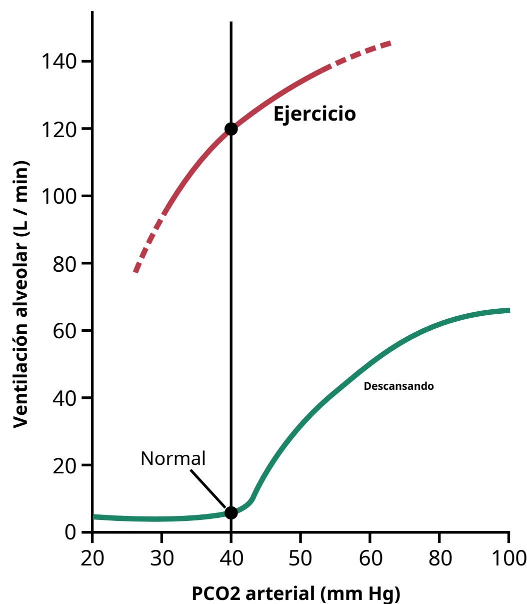


Figura 42-11. Efecto aproximado del ejercicio máximo en un deportista para cambiar la P alveolar$_{co2}$–Curva de respuesta de ventilación a un nivel mucho más alto de lo normal. El cambio, que se cree que es causado por neurogénicos factores, es casi exactamente la cantidad correcta para mantener la P arterial$_{co2}$ al nivel normal de 40 mm Hg en estado de reposo y durante ejercicio.

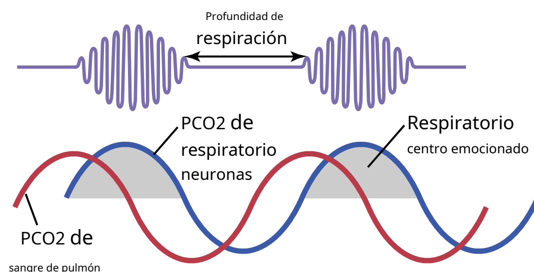


Figura 42-12. Respiración de Cheyne-Stokes, mostrando cambios de P$_{co2}$ en la sangre pulmonar *(línea roja)* y cambios retrasados en la P$_{co2}$ de los fluidos del centro respiratorio *(línea azul)*.

curva de respuesta durante el ejercicio, como se muestra en **Figura 42-11.**, es al menos en parte un *aprendió* respuesta. Es decir, con períodos repetidos de ejercicio, el cerebro se vuelve cada vez más capaz de proporcionar las señales adecuadas. requerido para mantener la sangre Pco$_2$ en su nivel normal. Además, hay razones para creer que incluso el cerebro La corteza está involucrada en este aprendizaje porque los experimentos que bloquean solo la corteza también bloquean la respuesta aprendida.

Otros factores que afectan la respiración

Efecto de los receptores irritantes en las vías respiratorias. los El epitelio de la tráquea, los bronquios y los bronquiolos está provisto de terminaciones nerviosas sensoriales llamadas *receptores irritantes pulmonares* que son estimulados por muchos factores. Estos receptores inician la tos y los estornudos, como se describe enCapítulo 40. También pueden causar constricción bronquial en personas con enfermedades como asma y enfisema.

Función de los receptores de pulmón J. Unos nervios sensoriales se han descrito terminaciones en las paredes alveolares en *yuxtaposición* a los capilares pulmonares, de ahí el nombre *Receptores J*. Se estimulan especialmente cuando los capilares pulmonares se llenan de sangre o cuando se produce un edema pulmonar en afecciones como la insuficiencia cardíaca congestiva. Aunque el papel funcional de los receptores J no está claro, su excitación puede dar a la persona una sensación de disnea.

El edema cerebral deprime el centro respiratorio. los La actividad del centro respiratorio puede estar deprimida o incluso inactivada por un edema cerebral agudo resultante de una conmoción cerebral. Por ejemplo, la cabeza puede golpearse contra algún objeto sólido, después de lo cual los tejidos cerebrales dañados se hinchan, comprimiendo las arterias cerebrales contra la bóveda craneal y bloqueando así parcialmente el suministro de sangre cerebral.

Ocasionalmente, la depresión respiratoria resultante del edema cerebral se puede aliviar temporalmente mediante la inyección intravenosa de una solución hipertónica, como una solución de manitol altamente concentrada. Estas soluciones eliminan osmóticamente algunos de los fluidos del cerebro, aliviando así la presión intracraneal y, a veces, restableciendo la respiración en unos pocos minutos.

Sobredosis de anestésicos y narcóticos. Quizás el La causa más frecuente de depresión respiratoria y paro respiratorio es la sobredosis de anestésicos o narcóticos. Por ejemplo, el pentobarbital sódico deprime el centro respiratorio considerablemente más que muchos otros anestésicos, como el halotano. En un momento, la morfina se usó como anestésico, pero este medicamento ahora se usa solo como un complemento de los anestésicos porque deprime en gran medida el centro respiratorio y tiene menos capacidad para anestesiar la corteza cerebral.

Debido a su capacidad para causar depresión respiratoria, los opioides son responsables de una alta proporción de sobredosis fatales de drogas en todo el mundo. En los Estados Unidos, aproximadamente 70.000 personas murieron por sobredosis de drogas en 2017, en gran parte debido a un paro respiratorio.

Respiración periódica. Una anomalía de la respiración llamada *respiración periódica* ocurre en varias condiciones de enfermedad. La persona respira profundamente durante un breve intervalo y luego respira un poco o nada durante un intervalo adicional, y el ciclo se repite una y otra vez. Un tipo de respiración periódica,*Respiración de Cheyne-Stokes*, se caracteriza por una respiración lenta creciente y decreciente que ocurre aproximadamente cada 40 a 60 segundos, como se ilustra en **Figura 42-12.**.

Mecanismo básico de la respiración de Cheyne-Stokes. los La causa básica de la respiración de Cheyne-Stokes es la siguiente. Cuando una persona respira en exceso, soplando demasiado CO_2 de la sangre pulmonar mientras que al mismo tiempo aumento de sangre O_2, se necesitan varios segundos antes de que la sangre pulmonar modificada pueda transportarse al cerebro. e inhibir el exceso de ventilación. En ese momento, la persona ya se ha sobreventilado durante unos segundos más. Por lo tanto, cuando la sangre sobreventilada finalmente llega al centro respiratorio del cerebro, el centro se deprime en exceso, en cuyo punto el ciclo opuesto comienza, es decir, CO_2 aumenta, y O_2 Disminuye en los alvéolos. Una vez más, se necesitan unos segundos antes de que el cerebro pueda responder a estos nuevos cambios. Cuando el cerebro responde, la persona vuelve a respirar con dificultad y el ciclo se repite.

La causa básica de la respiración de Cheyne-Stokes ocurre en todos. Sin embargo, en condiciones normales, este mecanismo está muy amortiguado. Es decir, los fluidos de las áreas de control del centro respiratorio y sanguíneo tienen grandes cantidades de disolución y química.
CO enlazado icamente2 y O_2. Por lo tanto, normalmente, los pulmones pueden no acumula suficiente CO extra2 o presione el O_2 lo suficiente en unos pocos segundos para provocar el siguiente ciclo de la respiración periódica.
Sin embargo, en dos condiciones distintas, los factores de amortiguación pueden anularse y se produce la respiración de Cheyne-Stokes:

1. Cuando un *se produce un gran retraso para el transporte de sangre desde el pulmones al cerebro*, cambios en CO_2 y O_2 en los alvéolos puede continuar durante muchos más segundos de lo habitual. Debajo En estas condiciones, se superan las capacidades de almacenamiento de los alvéolos y la sangre pulmonar para estos gases; luego, después de unos segundos más, el impulso respiratorio periódico se vuelve extremo y comienza la respiración de Cheyne-Stokes. Este tipo de respiración de Cheyne-Stokes ocurre a menudo en pacientes con *insuficiencia cardíaca grave* porque el flujo sanguíneo es lento, lo que retrasa el transporte de gases en sangre desde los pulmones al cerebro. Pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca crónica, la respiración de Cheyne-Stokes a veces puede ocurrir de forma intermitente durante meses.
2. Una segunda causa de la respiración de Cheyne-Stokes es *aumento de la ganancia de retroalimentación negativa* en las áreas de control respiratorio, lo que significa que un cambio en el CO en sangre2 o O_2 provoca un cambio mucho mayor en la ventilación de lo normal. Por ex- amplio, en lugar del aumento normal de dos a tres veces en la ventilación que se produce cuando el P_{CO_2} aumenta 3 mmHg, el mismo aumento de 3 mm Hg podría aumentar la ventilación en 10 a 20 veces. La tendencia de retroalimentación cerebral para la respiración periódica es ahora lo suficientemente fuerte como para provocar la respiración de Cheyne-Stokes sin un retraso adicional en el flujo sanguíneo entre los pulmones y el cerebro. Este tipo de respiración de Cheyne-Stokes ocurre principalmente en pacientes con*Daño a los centros respiratorios del cerebro.* El daño cerebral a menudo apaga el impulso respiratorio por completo durante unos segundos, y luego un aumento extra intenso de CO en sangre2 lo vuelve a encender con gran fuerza. La respiración de Cheyne-Stokes de este tipo es con frecuencia un preludio de la muerte por mal funcionamiento del cerebro. Registros típicos de cambios pulmonares y respiratorios.

Ry Center P_{CO_2} durante la respiración de Cheyne-Stokes se muestran en **Figura 42-12.**. Tenga en cuenta que el P_{CO_2} del pulmonar cambios de sangre *por adelantado* de la P_{CO_2} de las neuronas respiratorias. Sin embargo, la profundidad de la respiración corresponde con el P_{CO_2} en el cerebro, no con el P_{CO_2} en la sangre pulmonar donde se produce la ventilación.

Apnea del sueño

El término*apnea*significa ausencia de respiración espontánea. Las apneas ocasionales ocurren durante el sueño normal, pero en personas con *apnea del sueño*, la frecuencia y duración aumentan considerablemente, con episodios de apnea que duran 10 segundos o más y ocurren de 300 a 500 veces por noche. El sueño puede ser causado por la obstrucción de las vías respiratorias superiores, especialmente la faringe, o por una alteración del impulso respiratorio del sistema nervioso central.

La apnea obstructiva del sueño es causada por el bloqueo del Vía aérea superior. Los músculos de la faringe normalmente mantienen este conducto abierto para permitir que el aire fluya hacia los pulmones durante la inspiración. Durante el sueño, estos músculos generalmente se relajan, pero el paso de las vías respiratorias permanece lo suficientemente abierto como para permitir un flujo de aire adecuado. Algunas personas tienen un pasaje especialmente estrecho y la relajación de estos músculos durante el sueño hace que la faringe se cierre por completo para que el aire no pueda fluir hacia los pulmones.

En personas con apnea del sueño, fuerte *ronquidos* y *dificultad para respirar* ocurren poco después de quedarse dormido. Los ronquidos continúan, a menudo volviéndose más fuertes, y luego son interrumpidos por un largo período de silencio durante el cual no se produce la respiración (apnea).
Estos períodos de apnea resultan en una disminución significativa de la P_{O_2} y aumentos en P_{CO_2}, que estimulan enormemente la respiración. Esta estimulación, a su vez, provoca intentos repentinos de respirar, que resultan en fuertes resoplidos y jadeos seguidos de ronquidos y episodios repetidos de apnea. Los períodos de apnea y dificultad para respirar se repiten varios cientos de veces durante la noche, lo que resulta en un sueño inquieto fragmentado. Por lo tanto, los pacientes con apnea del sueño suelen tener un exceso de*somnolencia*, así como otros trastornos, que incluyen aumento de la actividad simpática, frecuencia cardíaca alta, hipertensión pulmonar y sistémica y un riesgo muy elevado de enfermedad cardiovascular.

La apnea obstructiva del sueño generalmente ocurre en personas mayores obesas en las que hay un aumento de la deposición de grasa en los tejidos blandos de la faringe o compresión de la faringe debido a masas de grasa excesivas en el cuello. En algunas personas, la apnea del sueño puede estar asociada con obstrucción nasal, lengua muy grande, amígdalas agrandadas o ciertas formas del paladar que aumentan en gran medida la resistencia al flujo de aire hacia los pulmones durante la inspiración. Los tratamientos más comunes de la apnea obstructiva del sueño incluyen los siguientes: (1) cirugía para eliminar el exceso de tejido graso en la parte posterior de la garganta (un procedimiento llamado *uvulopalatofaringoplastia*), extirpa las amígdalas o adenoides agrandadas, o crea una abertura en la tráquea (traqueotomía) para evitar las vías respiratorias obstruidas durante el sueño; y (2) ventilación nasal con*presión positiva continua en la vía aérea* (CPAP).

La apnea del sueño "central" ocurre cuando el impulso neural a los músculos respiratorios se elimina transitoriamente. En algunas En las personas con apnea del sueño, el impulso del sistema nervioso central hacia los músculos ventilatorios cesa transitoriamente. Los trastornos que pueden provocar el cese del impulso ventilatorio durante el sueño incluyen*daño a los centros respiratorios centrales* o *anomalías del aparato neuromuscular respiratorio*. Los pacientes afectados por la apnea central del sueño pueden tener una ventilación disminuida, incluso cuando están despiertos, aunque son completamente capaces de realizar una respiración voluntaria normal. Durante el sueño, sus trastornos respiratorios suelen empeorar, lo que resulta en más episodios frecuentes de apnea que disminuyen la P_{O_2} y aumentar P_{CO_2} hasta que se alcanza un nivel crítico que eventualmente estimula la respiración. Estas inestabilidades transitorias de la respiración causan sueño inquieto y características clínicas similares a las observadas en personas con apnea obstructiva del sueño.

En la mayoría de los pacientes, se desconoce la causa de la apnea central del sueño, aunque la inestabilidad del impulso respiratorio puede ser el resultado de accidentes cerebrovasculares u otros trastornos que hacen que los centros respiratorios del cerebro respondan menos a los esfuerzos estimulantes. efectos del CO_2 andH^+. Los pacientes con esta enfermedad son extremadamente sensibles incluso a pequeñas dosis de sedantes o narcóticos, que reducir aún más la capacidad de respuesta de los centros respiratorios a los efectos estimulantes del CO_2. Los medicamentos que estimulan los centros respiratorios a veces pueden ser útiles, pero Suele ser necesaria la ventilación con CPAP por la noche.

En algunos casos, la apnea del sueño puede deberse a una combinación de mecanismos obstructivos y centrales. Se estima que este tipo "mixto" de apnea del sueño representa aproximadamente el 15% de todos los casos de apnea del sueño, mientras que la apnea del sueño "central" pura representa menos del 1% de los casos. La causa más común de apnea del sueño es la obstrucción de las vías respiratorias superiores.

Control voluntario de la respiración

Hasta ahora, hemos discutido principalmente el sistema involuntario de control de la respiración. Sin embargo, todos sabemos que la respiración puede controlarse voluntariamente por períodos cortos, y que una persona puede hiperventilar o hipoventilar a tal grado. hasta el punto de que los trastornos graves en Pco_2, pH y Po_2 puede ocurrir en la sangre. De hecho, el récord mundial de duración Se informa que la duración de la contención voluntaria de la respiración (apnea) en condiciones de reposo estático (y sin hiperventilación con oxígeno puro antes del intento) es de 11 minutos y 54 segundos. Hiperventilación con oxígeno puro y expulsión. grandes cantidades de CO_2 antes de que el intento de apnea haya permitido a las personas contener la respiración bajo el agua durante más de 24 minutos. Los competidores de apnea ultra-élite pueden suprimir los impulsos respiratorios hasta el punto en que las saturaciones de oxígeno caen hasta un 50% y la inconsciencia limita la duración de la contención de la respiración.

Bibliografía

Bain AR, Drvis I, Dujic Z, MacLeod DB, Ainslie PN: Fisiología de la contención de la respiración estática en apneistas de élite. Exp Physiol 103: 635, 2018. Chang AJ: Detección aguda de oxígeno por el cuerpo carotídeo: desde las mitocondrias hasta la membrana plasmática. J Appl Physiol 123: 1335, 2017. Chowdhuri S, Badr MS: control de la ventilación en la salud y la enfermedad. Pecho. 151: 917, 2017.

Guyenet PG, Abbott SB, Stornetta RL: El enigma de la quimiorrecepción respiratoria: ¿luz al final del túnel? Brain Res 1511: 126, 2013.

Guyenet PG, Bayliss DA, Stornetta RL, et al: Detección de protones y regulación de la respiración por el núcleo retrotrapezoide. J Physiol 594: 1529, 2016.

Guyenet PG, Bayliss DA: Control neuronal de la respiración y CO_2 homeostasis. Neuron 87: 946, 2015.

Hilaire G, Pasaro R: Génesis y control del ritmo respiratorio en mamíferos adultos. Noticias Physiol Sci 18:23, 2003.

Hoiland RL, Fisher JA, Ainslie PN: Regulación de la circulación cerebral por dióxido de carbono arterial. Compr Physiol 9: 1101, 2019.

Hoiland RL, Howe CA, Coombs GB, Ainslie PN: Regulación e integración ventilatoria y cerebrovascular a gran altitud. Clin Auton Res 28: 423, 2018.

Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, et al. Apnea del sueño: tipos, mecanismos y consecuencias clínicas cardiovasculares. J Am Coll Cardiol 69: 841, 2017.

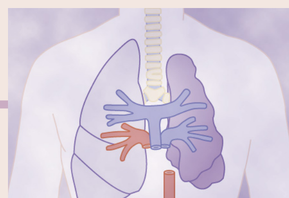
Enfermera CA, Piskuric NA: Procesamiento de señales en quimiorreceptores del cuerpo carotídeo de mamíferos. Semin Cell Dev Biol 24:22, 2013.

Plataki M, Sands SA, Malhotra A: Consecuencias clínicas del control alterado de quimiorreflejos. Respir Physiol Neurobiol 189: 354, 2013. Prabhakar NR, Semenza GL: Detección de oxígeno y homeostasis. Fisiología (Bethesda) 30: 340, 2015.

Ramirez JM, Doi A, Garcia AJ 3rd, et al: Los bloques de construcción celular de la respiración. Compr Physiol 2: 2683, 2012.

Stuth EA, Stucke AG, Zuperku EJ: Efectos de los anestésicos, sedantes y opioides en el control ventilatorio. Compr Physiol 2: 2281, 2012. Veasey SC, Rosen IM: Apnea obstructiva del sueño en adultos. N Engl J Med 380: 1442, 2019.

Wilson RJ, Teppema LJ: Integración de quimiorreflejos respiratorios centrales y periféricos. Compr Physiol 6: 1005, 2016.



CAPÍTULO 4 3

Insuficiencia respiratoria: fisiopatología, Diagnóstico, oxigenoterapia

El diagnóstico y el tratamiento de la mayoría de los trastornos respiratorios dependen en gran medida de la comprensión de los principios fisiológicos básicos de la respiración y el intercambio de gases. Algunas enfermedades respiratorias son el resultado de una ventilación inadecuada. Otras son causadas por anomalías en la difusión a través de la membrana pulmonar o por transporte sanguíneo anormal de gases entre los pulmones y los tejidos. El tratamiento a menudo es completamente diferente para estas enfermedades, por lo que no es satisfactorio simplemente hacer un diagnóstico de "insuficiencia respiratoria".

MÉTODOS ÚTILES PARA ESTUDIAR LAS ANOMALÍAS RESPIRATORIAS

En los capítulos anteriores, discutimos varios métodos para estudiar anomalías respiratorias, incluida la medición de la capacidad vital, el aire de la marea, la capacidad residual funcional, el espacio muerto, la derivación fisiológica y el espacio muerto fisiológico. Este conjunto de mediciones es solo una parte del arsenal del fisiólogo pulmonar clínico. Algunas otras herramientas se describen aquí.

ESTUDIO DE GASES EN SANGRE Y pH DE LA SANGRE

Entre las más fundamentales de todas las pruebas de rendimiento pulmonar se encuentran las determinaciones de la presión parcial sanguínea.
seguro de oxígeno (Po_2), dióxido de carbono (CO_2) y pH. A menudo es importante realizar estas mediciones rápidamente ya que una ayuda para determinar la terapia adecuada para la dificultad respiratoria aguda o las anomalías agudas del equilibrio ácido-base. Se han desarrollado los siguientes métodos sencillos y rápidos para realizar estas mediciones en cuestión de minutos, utilizando no más de unas pocas gotas de sangre.

Determinación del pH sanguíneo. El pH de la sangre se mide utilizando un electrodo de vidrio de pH del tipo que se usa comúnmente en los laboratorios químicos. Sin embargo, los electrodos utilizados para este propósito están miniaturizados. El voltaje generado por el electrodo de vidrio es una medida directa del pH y generalmente se lee directamente en una escala de voltímetro o se registra en un gráfico.

Determinación de CO en sangre$_2$. También se puede utilizar un medidor de pH con electrodo de vidrio para determinar el CO en sangre$_2$. Cuando una solución débil de bicarbonato de sodio se expone al CO_2 gas, el CO_2 se disuelve en la solución hasta que se alcanza un estado de equilibrio. En este estado de equilibrio, el pH de la solución es una función del CO_2 y bicarbonato ion de sodio (HCO_3^-) concentraciones de acuerdo con la Ecuación de Henderson-Hasselbalch explicada en Capítulo 31:

$$pH = 6.1 + \log \frac{HCO_3^-}{CO_2}$$

Cuando el electrodo de vidrio se usa para medir CO_2 en sangre, un electrodo de vidrio en miniatura está rodeado por un fina membrana de plástico. Una solución de bicarbonato de sodio de concentración conocida se encuentra en el espacio entre el electrodo y la membrana de plástico. Luego, la sangre se superfunde en la superficie exterior de la membrana plástica, permitiendo CO_2 para difundirse de la sangre a la solución de bicarbonato. Solo se requiere una gota de sangre. A continuación, el electrodo de vidrio mide el pH y el CO_2 se calcula utilizando la fórmula que se proporcionó anteriormente.

Determinación de Po de sangre$_2$. La concentración de O_2 en un fluido se puede medir mediante una técnica llamada *polarografía*. Se hace que la corriente eléctrica fluya entre un pequeño electrodo negativo y la solución. Si el voltaje del electrodo es más de −0,6 voltios diferente del voltaje de la solución, O_2 se depositará en el electrodo. Además, la tasa de flujo de corriente a través del electrodo será directamente proporcional a la concentración de O_2 (y por lo tanto a PO_2 así como). En la práctica, un electrodo de platino negativo con una superficie Se usa un área de la cara de aproximadamente 1 milímetro cuadrado, y este electrodo está separado de la sangre por un plástico delgado membrana que permite la difusión de O_2 pero no la difusión de proteínas u otras sustancias que "envenenarán" el electrodo.

A menudo, los tres dispositivos de medición de pH, CO_2, y Po_2 están integrados en el mismo aparato, y todas estas mediciones se pueden realizar en aproximadamente un minuto utilizando un muestra de sangre del tamaño de una gota. Por lo tanto, los cambios en los niveles de gases en sangre y el pH se pueden seguir casi momento a momento junto a la cama.

MEDICIÓN DE MÁXIMO FLUJO EXPIRATORIO

En muchas enfermedades respiratorias, particularmente en el asma, la resistencia al flujo de aire se vuelve especialmente grande durante la espiración, causando a veces una tremenda dificultad para respirar. Esta condición ha llevado al concepto llamado *flujo espiratorio máximo*, que se puede definir de la siguiente manera. Cuando una persona expira con gran fuerza, el flujo de aire espiratorio alcanza un flujo máximo más allá del cual el flujo ya no puede incrementarse, incluso con una fuerza adicional mucho mayor. Este es el flujo espiratorio máximo. El flujo espiratorio máximo es mucho mayor cuando los pulmones están llenos de un gran volumen de aire que cuando están casi vacíos. Estos principios pueden entenderse refiriéndose a**Figura 43-1**.

Figura 43-1*A* muestra el efecto de una mayor presión aplicada a la parte exterior de los alvéolos y los conductos de aire provocada por la compresión de la caja torácica. Las flechas indican que la misma presión comprime el exterior de los alvéolos y bronquiolos. Por lo tanto, esta presión no solo fuerza el aire de los alvéolos hacia los bronquiolos, sino que también tiende a colapsar los bronquiolos al mismo tiempo, lo que opondrá el movimiento del aire hacia el exterior. Una vez que los bronquiolos se han colapsado casi por completo, la fuerza espiratoria adicional aún puede aumentar en gran medida la presión alveolar, pero también aumenta el grado de colapso bronquiolar y la resistencia de las vías respiratorias en una cantidad igual, evitando así un mayor aumento del flujo. Por tanto, más allá de un grado crítico de fuerza espiratoria, se ha alcanzado un flujo espiratorio máximo.

Figura 43-1*B* muestra el efecto de diferentes grados de colapso pulmonar (y por lo tanto también de colapso bronquiolar) en el flujo espiratorio máximo. La curva registrada en esta sección muestra el flujo espiratorio máximo en todos los niveles de volumen pulmonar después de que una persona sana inhala primero la mayor cantidad de aire posible y luego expira con el máximo esfuerzo espiratorio hasta que no puede expirar a un ritmo no mayor. Tenga en cuenta que la persona alcanza rápidamente un*flujo de aire espiratorio máximo* de más de 400 L / min. Sin embargo, independientemente de la cantidad de esfuerzo espiratorio adicional que ejerza la persona, esta sigue siendo la tasa de flujo máxima que puede lograr.

Tenga en cuenta también que a medida que el volumen pulmonar se reduce, la tasa de flujo espiratorio máxima también se reduce. La razón principal de este fenómeno es que en el pulmón agrandado, los bronquios y los bronquiolos se mantienen abiertos parcialmente mediante un tirón elástico en su parte exterior por elementos estructurales pulmonares. Sin embargo, a medida que el pulmón se vuelve más pequeño, estas estructuras se relajan de modo que los bronquios y los bronquiolos colapsan más fácilmente por la presión torácica externa, reduciendo así progresivamente también la tasa máxima de flujo espiratorio.

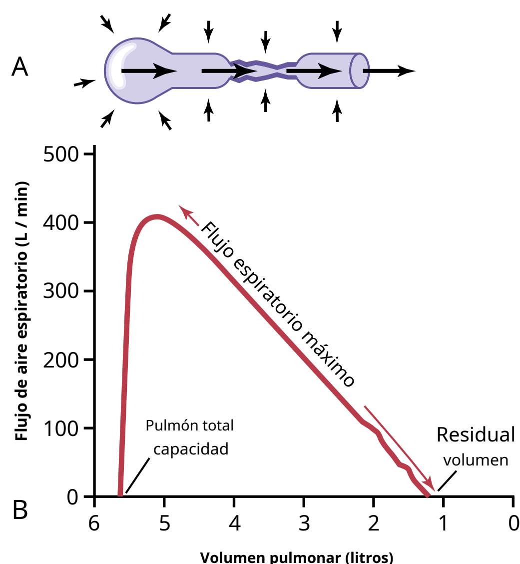


Figura 43-1. A,Colapso de la vía respiratoria durante el esfuerzo espiratorio máximo, efecto que limita la tasa de flujo espiratorio. **B,** Efecto del volumen pulmonar sobre el flujo de aire espiratorio máximo, que muestra una disminución del flujo de aire espiratorio máximo a medida que el volumen pulmonar se hace más pequeño.

Anormalidades de la curva flujo-volumen espiratorio máximo. **Figura 43-2** muestra la curva de flujo-volumen espiratorio máximo normal, junto con dos curvas de flujo-volumen adicionales registradas en dos tipos de enfermedades pulmonares: pulmones constreñidos y obstrucción parcial de las vías respiratorias. Tenga en cuenta que el *pulmones constreñidos* tienen capacidad pulmonar total (TLC) reducida y volumen residual (RV) reducido. Además, debido a que el pulmón no puede expandirse a un volumen máximo normal, incluso con el mayor esfuerzo espiratorio posible, el flujo espiratorio máximo no puede elevarse para igualar el de la curva normal. Las enfermedades pulmonares restringidas incluyen enfermedades fibróticas del pulmón, como*tuberculosis* y *silicosis*, y enfermedades que constriñen la caja torácica, como *cifosis, escoliosis*, y *pleuresía fibrótica*. En enfermedades con *obstrucción de la vía aerea*, suele ser mucho Es más difícil espirar que inspirar porque la tendencia a cerrar las vías respiratorias aumenta en gran medida por la presión positiva adicional necesaria en el pecho para provocar la espiración. Por el contrario, la presión pleural extra negativa que se produce durante la inspiración en realidad "tira" de las vías respiratorias abiertas en el

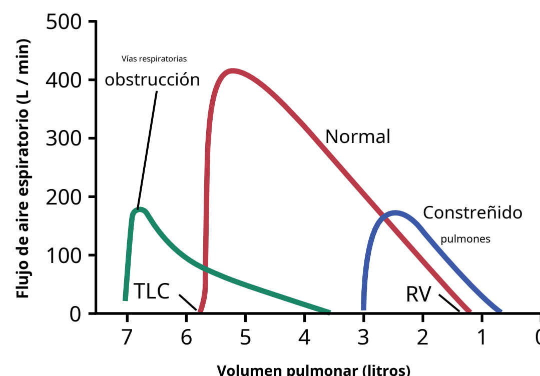


Figura 43-2. Efecto de dos anomalías respiratorias (pulmones constreñidos y obstrucción de las vías respiratorias) sobre la curva de volumen de flujo espiratorio máximo. RV, volumen residual; TLC: capacidad pulmonar total.

al mismo tiempo que expande los alvéolos. Por lo tanto, el aire tiende a entrar fácilmente en los pulmones pero luego queda atrapado en los pulmones. Durante un período de meses o años, este efecto aumenta tanto el TLC como el RV, como lo muestra la curva verde en**Figura 43-2** . Además, debido a la obstrucción de las vías respiratorias y debido a que colapsan más fácilmente que las vías respiratorias normales, la tasa máxima de flujo espiratorio se reduce en gran medida.

La enfermedad clásica que causa una obstrucción grave de las vías respiratorias es *asma*. La obstrucción grave de las vías respiratorias también ocurre en algunas etapas de*enfisema*.

CAPACIDAD VITAL DE ESPIRACIÓN FORZADA Y VOLUMEN DE ESPIRACIÓN FORZADA

Otra prueba clínica pulmonar útil, y también fácil de realizar, es registrar la *capacidad vital espiratoria forzada* (FVC) en un espirómetro. Tal grabación se muestra en**Figura 43-3.*A*** para una persona con pulmones normales y en **Figura 43-3.*B*** para una persona con obstrucción parcial de las vías respiratorias. Al realizar la maniobra de FVC, la persona primero inspira al máximo al TLC y luego exhala en el espirómetro con el máximo esfuerzo espiratorio lo más rápida y completamente posible. La distancia total de la pendiente descendente del registro de volumen pulmonar representa la FVC, como se muestra en la figura.

Ahora, estudie la diferencia entre los dos registros para (1) pulmones normales y (2) *parcial* obstrucción de la vía aerea. Los cambios de volumen total de las CVF no son muy diferentes, lo que indica solo una diferencia moderada en los volúmenes pulmonares básicos en las dos personas. Sin embargo, hay una*Diferencia importante en las cantidades de aire que estas personas pueden expirar cada segundo.*, especialmente durante el primer segundo. Por tanto, se acostumbra comparar el*grabado forzado volumen espiratorio durante el primer segundo* (FEV_1) con el valor normal. En la persona normal (ver**Figura 43-3.*A***), el porcentaje de la FVC que expira en el primer y dividido por la FVC total (FEV_1/ FVC%) es 80%. Sin embargo, tenga en cuenta**Figura 43-3.*B*** que con obstrucción de las vías respiratorias, este valor disminuye a solo el 47%. En personas con obstrucción grave de las vías respiratorias, como ocurre a menudo con el asma aguda, este valor puede disminuir a menos del 20%.

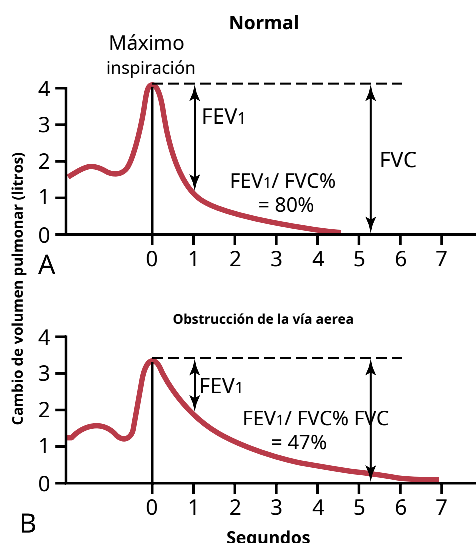


Figura 43-3. Registros durante la maniobra de capacidad vital forzada en una persona sana (**A**) y en una persona con obstrucción parcial de las vías respiratorias. (**B**). (El "cero" en la escala de volumen es el volumen residual). FEV_1, Volumen espiratorio forzado durante el primer segundo; FVC, vital espiratoria forzada capacidad.

FISIOPATOLOGÍA DE ANOMALÍAS PULMONARES ESPECÍFICAS

ENFISEMA PULMONAR CRÓNICO

El término *enfisema pulmonar* literalmente significa exceso de aire en los pulmones. Sin embargo, este término se usa generalmente para describir un complejo proceso obstructivo y destructivo de los pulmones causado por muchos años de fumar. Es el resultado de los siguientes cambios fisiopatológicos importantes en los pulmones:

1. *Infección crónica* causada por la inhalación de humo u otras sustancias que irritan los bronquios y bronquiolos. La infección crónica trastorna gravemente los mecanismos protectores normales de las vías respiratorias, incluida la parálisis parcial de los cilios del epitelio respiratorio, efecto causado por la nicotina. Como resultado, la mucosidad no se puede sacar fácilmente de los conductos. Además, se produce la estimulación del exceso de secreción de moco, lo que agrava aún más la afección. También hay inhibición de los macrófagos alveolares, por lo que se vuelven menos efectivos para combatir la infección.
2. La infección, el exceso de moco y la inflamación. edema del epitelio bronquiolar juntos causan *obstrucción crónica* de muchas de las vías respiratorias más pequeñas.
3. La obstrucción de las vías respiratorias dificulta especialmente la expiración, provocando *atrapamiento de aire en los alvéolos* y estirarlos demasiado. Este efecto, combinado con la infección pulmonar, provoca*marcada destrucción de hasta el 50% al 80% de las paredes alveolares.* Por tanto, la imagen final del pulmón enfisematoso es la que se muestra en **Figura 43-4.** (*cima*) y **43-5.**

Los efectos fisiológicos del enfisema crónico son variable, dependiendo de la gravedad de la enfermedad y los grados relativos de obstrucción bronquiolar versus destrucción del parénquima pulmonar. Las diferentes anomalías incluyen las siguientes:

1. La obstrucción bronquiolar *aumenta la resistencia de las vías respiratorias* y da como resultado un trabajo respiratorio muy aumentado. Es especialmente difícil para la persona mover aire a través de los bronquiolos durante la espiración porque la fuerza de compresión en el exterior del pulmón no solo comprime los alvéolos sino que también comprime los bronquiolos, lo que aumenta aún más su resistencia durante la espiración.
2. La marcada pérdida de paredes alveolares en gran medida *disminuye la capacidad de difusión* del pulmón. Esto reduce el

capacidad de los pulmones para oxigenar la sangre y regenerar mover CO_2 de la sangre.

3. El proceso obstructivo suele ser mucho peor en algunas partes de los pulmones que en otras partes, por lo que algunas partes de los pulmones están bien ventiladas, mientras que otras partes están mal ventiladas. Esta situación a menudo provoca *ventilación extremadamente anormal ratios de perfusión,* con una $\dot{V}$ muy baja$_A$/ $\dot{Q}$ en algunas partes *(derivación fisiológica),* resultando en una mala aireación ción de la sangre, y un $\dot{V}$ muy alto$_A$/ $\dot{Q}$ en otras partes *(espacio muerto fisiológico),* resultando en desperdicio ventilación, con ambos efectos ocurriendo en los mismos pulmones.
4. La pérdida de grandes porciones de las paredes alveolares también reduce el número de capilares pulmonares a través de los cuales puede pasar la sangre. Como resultado, la resistencia vascular pulmonar a menudo aumenta notablemente, causando *hipertensión pulmonar,* que a su vez sobrecarga el lado derecho del corazón y con frecuencia causa *insuficiencia cardíaca del lado derecho.*

El enfisema crónico generalmente progresa lentamente muchos años. Tanto la hipoxia como la hipercapnia se desarrollan debido a la hipoventilación de muchos alvéolos más la pérdida de las paredes alveolares. El resultado neto de todos estos efectos es severo, prolongado y devastador.*falta de aire* que puede durar años hasta que la hipoxia y la hipercapnia causen la muerte, una pena muy alta para pagar por fumar.

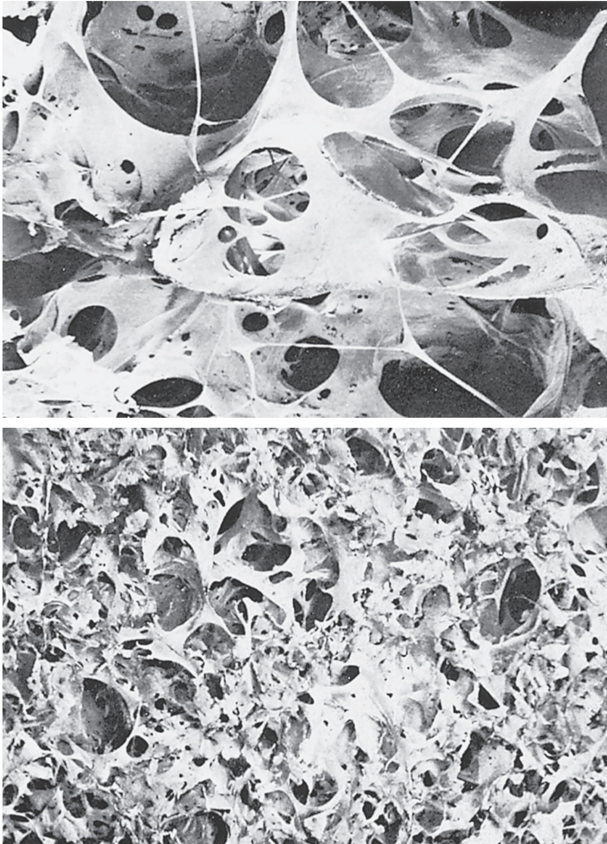


Figura 43-4. Contraste del pulmón enfisematoso *(cima)* con el pulmón normal *(fondo)* mostrando una extensa destrucción alveolar en el enfisema. *(Cortesía Patricia Delaney y el Departamento de Anatomi, The Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI.)*

NEUMONÍA: INFLAMACIÓN PULMONAR Y LÍQUIDO EN LOS ALVEOLOS

El término *neumonía* incluye cualquier afección inflamatoria del pulmón en la que algunos o todos los alvéolos están llenos de líquido y glóbulos, como se muestra en **Figura 43-5.**. Un tipo común de neumonía es *Neumonia bacterial*, causada con mayor frecuencia por *neumococos*. Esta enfermedad comienza con una infección en los alvéolos; la membrana pulmonar se inflama y se vuelve muy porosa, de modo que el líquido e incluso los glóbulos rojos y blancos se escapan de la sangre hacia los alvéolos. Por lo tanto, los alvéolos infectados se llenan progresivamente de líquido y células, y la infección se propaga por extensión de bacterias o virus del alvéolo al alvéolo. Con el tiempo, grandes áreas de los pulmones, a veces lóbulos completos o incluso un pulmón completo, se "consolidan", lo que significa que se llenan de líquido y restos celulares.

En las personas con neumonía, las funciones de intercambio de gases de los pulmones disminuyen en diferentes etapas de la enfermedad. En las primeras etapas, el proceso de la neumonía bien podría localizarse en un solo pulmón, reduciéndose la ventilación alveolar mientras el flujo sanguíneo a través del pulmón continúa con normalidad. Esta condición causa dos anomalías pulmonares importantes: (1) reducción en el área de superficie total disponible de la membrana respiratoria; y (2) una disminución

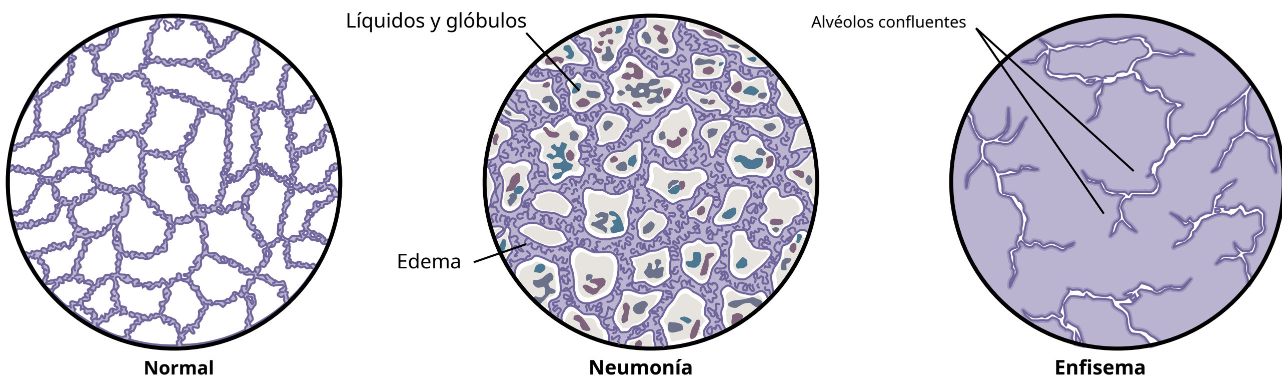


Figura 43-5. Cambios alveolares pulmonares en neumonía y enfisema.

Relación ventilación-perfusión. Ambos efectos causan *hipoxemia* (sangre baja O_2) y *hipercapnia* (Sangre alta CO_2).

Figura 43-6. muestra el efecto de la disminución Relación ventilación-perfusión en neumonía. La sangre que pasa a través del pulmón aireado se satura en un 97%. con O_2, mientras que el que pasa por el pulmón no aireado está saturado en un 60%. Por tanto, la saturación media de la sangre bombeada por el corazón izquierdo a la aorta es solo alrededor del 78%, lo que está muy por debajo de lo normal.

ATELECTASIS: COLAPSO DE LOS ALVEOLOS

La atelectasia significa colapso de los alvéolos. Puede ocurrir en áreas localizadas de un pulmón o en todo un pulmón. Las causas comunes de atelectasia son (1) obstrucción total de las vías respiratorias y (2) falta de surfactante en los líquidos que recubren los alvéolos.

La obstrucción de las vías respiratorias causa colapso pulmonar. El tipo de atelectasia por obstrucción de las vías respiratorias suele ser el resultado de lo siguiente: (1) bloqueo de muchos bronquios pequeños con moco; o (2) obstrucción de un bronquio mayor por un gran tapón mucoso o algún objeto sólido, como un tumor. El aire atrapado más allá del bloque es absorbido en minutos u horas por la sangre que fluye por los capilares pulmonares. Si el tejido pulmonar es lo suficientemente flexible, esto conducirá simplemente al colapso de los alvéolos. Sin embargo, si el pulmón está rígido debido al tejido fibrótico y no puede colapsar, la absorción de aire de los alvéolos crea presiones muy negativas dentro de los alvéolos, que extraen líquido de los capilares pulmonares hacia los alvéolos, lo que hace que los alvéolos se llenen completamente de edema. líquido. Este proceso casi siempre es el efecto que ocurre cuando un pulmón entero se vuelve atelectásico, una condición llamada*colapso masivo del pulmón*.

Los efectos sobre la función pulmonar general causados por el colapso masivo (atelectasia) de un pulmón completo se muestran en **Figura 43-7.**. Colapso del tejido pulmonar no solo ocluye los alvéolos sino que también casi siempre *aumenta la resistencia al flujo sanguíneo* a través de los vasos pulmonares del pulmón colapsado. Este aumento de la resistencia se produce en parte debido al colapso pulmonar, que comprime y pliega los vasos a medida que disminuye el volumen del pulmón. Además, la hipoxia en los alvéolos colapsados causa vasoconstricción adicional, como se explica enCapítulo 39.

Debido a la constricción vascular, el flujo sanguíneo a través del pulmón atelectásico se reduce en gran medida. Afortunadamente, la mayor parte de la sangre pasa a través del pulmón ventilado y, por lo tanto, se airea bien. En la situación mostrada en**Figura 43-7.**, cinco sextos de la sangre pasan a través del pulmón aireado, y sólo un sexto pasa a través del pulmón no aireado. Como resultado, la relación ventilación-perfusión general está solo moderadamente comprometida, por lo que la sangre aórtica tiene solo una leve O_2 desaturación, a pesar de la pérdida total de ventilación en todo un pulmón.

Falta de "surfactante" como causa de colapso pulmonar. La secreción y función de *tensioactivo* en los alvéolos se discutieron en Capítulo 38. El surfactante es secretado por células epiteliales alveolares especiales en los líquidos que recubren la superficie interior de los alvéolos. El surfactante, a su vez, reduce la tensión superficial en los alvéolos de 2 a 10 veces, lo que normalmente juega un papel importante en la prevención del colapso alveolar. Sin embargo, en varias condiciones, como en *enfermedad de la membrana hialina* (también llamado *síndrome de dificultad respiratoria*), que a menudo ocurre en recién nacidos prematuros, la cantidad de surfactante secretada por los alvéolos está tan deprimida que la tensión superficial del líquido alveolar se vuelve varias veces mayor de lo normal. Esta deficiencia de surfactante provoca una grave tendencia a que los pulmones de estos bebés se colapsen o se llenen de líquido. Como se explica en Capítulo 38, muchos de estos bebés mueren por asfixia cuando grandes porciones de los pulmones se vuelven atelecticos.

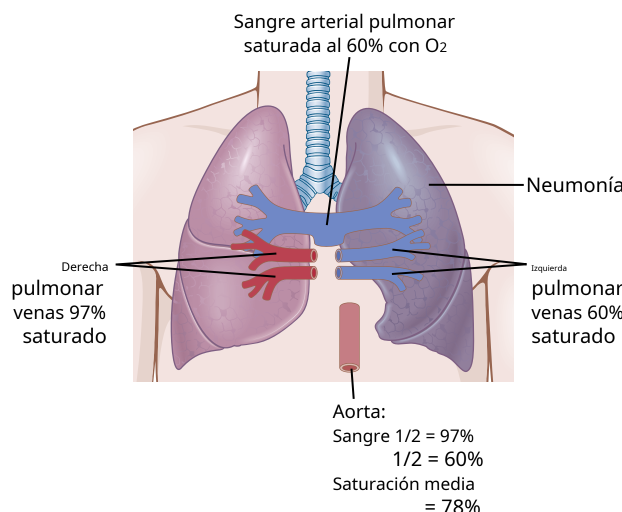


Figura 43-6. Efecto de la neumonía sobre el porcentaje de saturación de oxígeno. gen (O_2) en la arteria pulmonar, las venas pulmonares derecha e izquierda y la aorta.

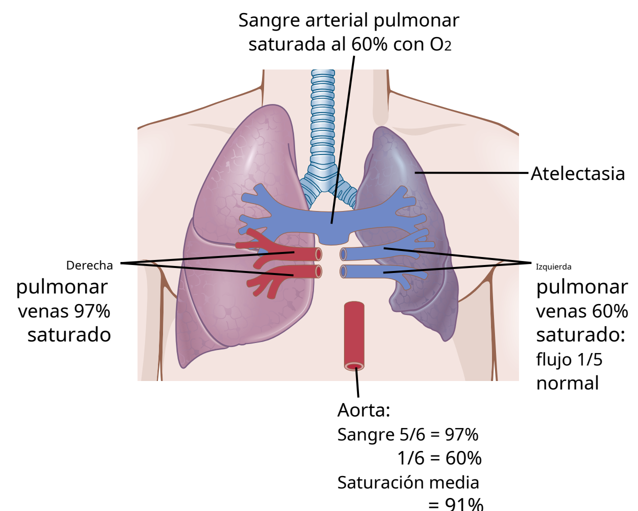


Figura 43-7. Efecto de la atelectasia sobre el oxígeno en sangre aórtica (O_2) saturación.

ASMA: CONTRACCIÓN ESPASMÓDICA DE MÚSCULOS LISOS EN BRONQUIOLES

El asma se caracteriza por la contracción espástica del músculo liso de los bronquiolos, que obstruye parcialmente los bronquiolos y provoca una dificultad respiratoria extrema. La prevalencia del asma ha ido en aumento y afecta del 7% al 8% de todas las personas en los Estados Unidos, con tasas aún más altas en algunos grupos, como los negros no hispanos. La Organización Mundial de la Salud estima que más de 235 millones de personas en todo el mundo padecen asma, aunque algunas estimaciones de la prevalencia del asma llegan a los 339 millones de personas.

La causa habitual del asma es la hipersensibilidad contráctil de los bronquiolos en respuesta a sustancias extrañas en el aire. En aproximadamente el 70% de los pacientes menores de 30 años, el asma es causado por hipersensibilidad alérgica, especialmente sensibilidad a los pólenes de las plantas. En las personas mayores, la causa casi siempre es la hipersensibilidad a los tipos de irritantes no alergénicos en el aire, como los irritantes en el smog.

La persona alérgica típica tiende a formar cantidades anormalmente grandes de anticuerpos de inmunoglobulina E (IgE), y estos anticuerpos causan reacciones alérgicas cuando reaccionan con los antígenos específicos que han provocado su desarrollo en primer lugar, como se explica en Capítulo 35. En personas con asma, estos *los anticuerpos se adhieren principalmente a los mastocitos* que están presentes en el intersticio pulmonar en estrecha asociación con los bronquiolos y los bronquios pequeños. Cuando una persona asmática inhala polen al que es sensible (es decir, al que la persona ha desarrollado anticuerpos IgE), el polen reacciona con los anticuerpos adheridos a los mastocitos y hace que los mastocitos liberen varias sustancias diferentes. Entre ellos se encuentran los siguientes: (1) *histamina*; (2) *sustancia de reacción lenta de la anafilaxia* (que es una mezcla de leucotrienos); (3) *factor quimiotáctico eosinofílico*; y (4) *bradicinina*. Los efectos combinados de todos estos factores, especialmente la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, son producir lo siguiente: (1) edema localizado en las paredes de los pequeños bronquiolos, así como secreción de moco espeso en las luces bronquiolares; y (2) espasmo del músculo liso bronquiolar. Por tanto, la resistencia de las vías respiratorias aumenta enormemente.

Como se discutió anteriormente en este capítulo, el diámetro bronquiolar se reduce más durante la espiración que durante la inspiración en personas con asma como resultado del colapso bronquiolar durante el esfuerzo espiratorio que comprime el exterior de los bronquiolos. Debido a que los bronquiolos de los pulmones asmáticos ya están parcialmente ocluidos, la oclusión adicional resultante de la presión externa crea una obstrucción especialmente grave durante la espiración. Es decir, la persona asmática a menudo puede inspirar bastante adecuadamente, pero tiene grandes dificultades para expirar. Las mediciones clínicas muestran (1) una frecuencia espiratoria máxima muy reducida y (2) un volumen espiratorio cronometrado reducido. Además, todo esto junto da como resultado *disnea*, o "hambre de aire", que se analiza más adelante en este capítulo.

los *capacidad residual funcional* y *volumen residual* del pulmón aumentan especialmente durante un ataque de asma agudo debido a la dificultad para espirar el aire de los pulmones. Además, durante un período de años, la caja torácica se agranda permanentemente, lo que provoca un llamado *cofre de barril*, y tanto la capacidad residual funcional como el volumen residual pulmonar aumentan permanentemente.

TUBERCULOSIS

En la tuberculosis, los bacilos de la tuberculosis causan una reacción tisular peculiar en los pulmones, que incluye (1) la invasión del tejido infectado por macrófagos y (2) la "tapia" de la lesión por tejido fibroso para formar el llamado *tubérculo*. Este proceso de aislamiento ayuda a limitar la transmisión del bacilo tuberculoso en los pulmones y, por lo tanto, es parte del proceso de protección contra la extensión de la infección. Sin embargo, en aproximadamente el 3% de las personas en las que se desarrolla la tuberculosis, si la enfermedad no se trata, el proceso de aislamiento falla y los bacilos de la tuberculosis se diseminan por los pulmones, a menudo causando una destrucción extrema del tejido pulmonar, con formación de grandes cavidades de abscesos.

Por lo tanto, la tuberculosis en sus etapas tardías se caracteriza por muchas áreas de fibrosis en los pulmones, así como por una cantidad total reducida de tejido pulmonar funcional. Estos efectos provocan lo siguiente: (1) *aumento de "trabajo"* por parte de los músculos respiratorios para causar ventilación pulmonar y *capacidad vital reducida y capacidad respiratoria*; (2) *Reducción del área de superficie total de la membrana respiratoria.* y *aumento del grosor de la membrana respiratoria*, provocando progresivamente *disminución de la capacidad de difusión pulmonar*; y (3) *Relación ventilación-perfusión anormal* en los pulmones, reduciendo aún más difusión pulmonar global de O_2 y compañía$_2$.

TERAPIA DE HIPOXIA Y OXÍGENO

Casi todas las afecciones discutidas en las últimas secciones de este capítulo pueden causar hipoxia celular grave. a través del cuerpo. A veces O_2 La terapia es de gran valor, otras veces es de valor moderado, y en otras veces casi no tiene valor. Por lo tanto, es importante comprender los diferentes tipos de hipoxia y luego podemos discutir los principios fisiológicos de la oxigenoterapia. La siguiente es una clasificación descriptiva de las causas de hipoxia:

1. Oxigenación inadecuada de la sangre en los pulmones debido a razones extrínsecas
   una. Deficiencia de O_2 en la atmósfera
   B. Hipoventilación (trastornos neuromusculares)
2. Enfermedad pulmonar
   una. Hipoventilación causada por aumento de la resistencia de las vías respiratorias o disminución de la distensibilidad pulmonar.
   B. Relación ventilación-perfusión alveolar anormal (incluido un aumento del espacio muerto fisiológico o un aumento de la derivación fisiológica)
   C. Difusión disminuida de la membrana respiratoria

3. Derivaciones venoso-arterial (derivaciones cardíacas de derecha a izquierda)
4. Inadecuado O_2 transporte a los tejidos por la sangre
   una. Anemia o hemoglobina anormal
   B. Deficiencia circulatoria general
   C. Deficiencia circulatoria localizada (vasos periféricos, cerebrales, coronarios)
   D. Edema tisular
5. Capacidad tisular inadecuada de utilizar O_2
   una. Envenenamiento por enzimas de oxidación celular.
   B. Disminución de la capacidad metabólica celular para usar oxígeno debido a toxicidad, deficiencia de vitaminas u otros factores.

Esta clasificación de los tipos de hipoxia es principalmente evidente a partir de las discusiones anteriores en este capítulo. Solo un tipo de hipoxia en la clasificación necesita más elaboración: la hipoxia causada por una capacidad inadecuada de las células de los tejidos del cuerpo para usar O_2.

Capacidad inadecuada del tejido para utilizar oxígeno. los causa clásica de incapacidad de los tejidos para utilizar O_2 es *envenenamiento por cianuro*, en el que la acción de la enzima *citocromo oxidasa* está bloqueado por el cianuro hasta tal punto que el los tejidos simplemente no pueden usar O_2, incluso cuando hay mucho disponible. Además, las deficiencias de algunas de las*oxidación celular tisular enzimas dativas* o de otros elementos del sistema oxidativo tisular pueden conducir a este tipo de hipoxia. Un ejemplo especial ocurre en la enfermedad.*beriberi*, en el que varios pasos importantes en la utilización de oxígeno por los tejidos y la formación de CO_2 están comprometidos debido a *deficiencia de vitamina B*.

Efectos de la hipoxia en el cuerpo. La hipoxia, si es lo suficientemente grave, puede causar la muerte de células en todo el cuerpo, pero en grados menos severos, causa principalmente (1) actividad mental deprimida, que a veces culmina en coma, y (2) reducción de la capacidad de trabajo de los músculos. Estos efectos se analizan específicamente enCapítulo 44 en relación con la fisiología de la altura.

TERAPIA CON OXÍGENO EN DIFERENTES TIPOS DE HIPOXIA

O_2 se puede administrar de la siguiente manera: (1) colocando la cabeza del paciente en una "tienda" que contiene aire fortificado con O_2; (2) permitir que el paciente respire O puro$_2$ o altas concentraciones de O_2 de una máscara; o (3) administrar O_2 a través de un tubo intranasal.

Recordando los principios fisiológicos básicos de las diferentes Diferentes tipos de hipoxia, uno puede decidir fácilmente cuándo O_2 la terapia será valiosa y, de ser así, cuán valiosa.

En *hipoxia atmosférica*, O_2 la terapia puede completamente corregir el deprimido O_2 nivel en los gases inspirados y, por tanto, proporcionan una terapia 100% eficaz.

En *hipoventilación hipoxia*, una persona respirando 100% O_2 puede mover cinco veces más O_2 en los alvéolos con cada respiración como cuando respira aire normal. Por lo tanto, aquí de nuevo, oh$_2$ la terapia puede ser extremadamente beneficiosa. Sin embargo, este O_2 la terapia no proporciona ningún beneficio para el exceso de CO en sangre$_2$ también causado por la hipoventilación.

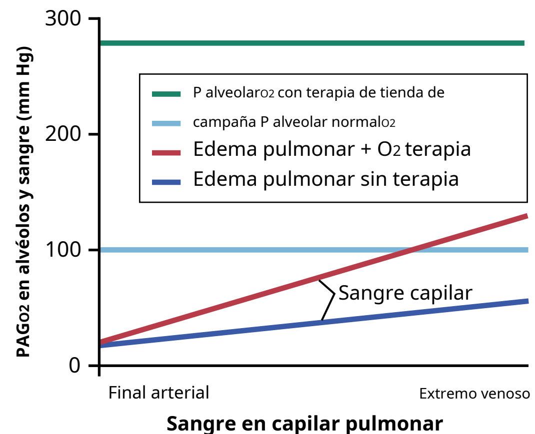


Figura 43-8. Absorción de oxígeno en la sangre capilar pulmonar en el edema pulmonar, con y sin terapia de carpa de oxígeno.

En *hipoxia causada por alteración de la difusión de la membrana alveolar*, esencialmente ocurre el mismo resultado que en la hipoventilación hipoxia lación porque O_2 la terapia puede aumentar la P_{O_2} en los alvéolos pulmonares desde el valor normal de unos 100 mm Hg hasta 600 mm Hg. Esta acción eleva la O_2 gradiente de presión para la difusión de oxígeno de los alvéolos a la sangre desde el valor normal de 60 mm Hg hasta un máximo de 560 mm Hg, un aumento de más del 800%. Esta efecto altamente beneficioso de O_2 La terapia en hipoxia por difusión se demuestra en **Figura 43-8.**, que muestra que el sangre pulmonar en este paciente con edema pulmonar recoge O_2 de tres a cuatro veces más rápido de lo que ocurriría sin terapia.

En *hipoxia causada por anemia, hemoglobina anormal transporte de O_2, deficiencia circulatoria, o derivación fisiológica*, O_2 la terapia es de mucho menos valor porque normal O_2 ya está disponible en los alvéolos. En cambio, el problema es que uno o más de los mecanismos para transportar el oxígeno de los pulmones a los tejidos es deficiente. Aún así, una pequeña cantidad de O extra$_2$, entre el 7% y el 30%, puede ser *transportado en estado disuelto* en la sangre cuando alveolar O_2 aumenta al máximo, aunque la cantidad transportada por la hemoglobina apenas se altera. Esta pequeña cantidad de O extra$_2$ puede ser la diferencia entre la vida y la muerte.

En los diferentes tipos de *hipoxia causada por inadecuada uso de tejido de O_2*, no hay anomalía de O_2 recogida por los pulmones o de transporte a los tejidos. En cambio, el tis-Sue sistema de enzimas metabólicas es simplemente incapaz de utilizar la O_2 que se entrega. Por lo tanto, O_2 la terapia no proporciona ningún beneficio mensurable.

CIANOSIS

El término *cianosis* significa azul de la piel; su causa son cantidades excesivas de hemoglobina desoxigenada en los vasos sanguíneos de la piel, especialmente en los capilares. Esta hemoglobina desoxigenada tiene un intenso color azul oscuro-púrpura que se transmite a través de la piel.

En general, la cianosis definida aparece siempre que el *sangre arterial* contiene más de 5 gramos de desoxigenado

hemoglobina en cada 100 ml de sangre. Una persona con *anemia* casi nunca se vuelve cianótico porque no hay suficiente hemoglobina para desoxigenar 5 gramos en 100 ml de sangre arterial. Por el contrario, en una persona con exceso de glóbulos rojos, como en*policitemia vera*, el gran exceso de hemoglobina disponible que puede desoxigenarse conduce con frecuencia a la cianosis, incluso en condiciones normales.

HIPERCAPNIA: EXCESO DE DIÓXIDO DE CARBONO EN LOS FLUIDOS CORPORALES

Uno podría sospechar, a primera vista, que cualquier afección respiratoria que cause hipoxia también causaría hipercapnia. Sin embargo, la hipercapnia generalmente ocurre en asociación con hipoxia solo cuando la hipoxia es causada por*hipoventilación* o *deficiencia circulatoria* por las siguientes razones.

Hipoxia causada por *muy poco$_2$ en el aire, muy poca hemoglobina*, o *envenenamiento de las enzimas oxidativas* involucra solo la disponibilidad de O_2 o uso de O_2 por los tejidos. Por lo tanto, es fácilmente comprensible que la hipercapnia sea*no* asociación afectados con estos tipos de hipoxia.

En la hipoxia resultante de una mala difusión a través de la membrana pulmonar o los tejidos, hipercapnia grave generalmente no ocurre al mismo tiempo porque el CO_2 dif-se fusiona 20 veces más rápido que O_2. Si la hipercapnia comienza a ocurrir, esto estimula inmediatamente la ventilación pulmonar. ción, que corrige la hipercapnia pero no necesariamente la hipoxia.

Por el contrario, en la hipoxia causada por hipoventilación, CO_2 La transferencia entre los alvéolos y la atmósfera es afectado tanto como O_2 transferir. La hipercapnia se produce junto con la hipoxia. En la deficiencia circulatoria, la disminución El flujo sanguíneo reducido disminuye el CO_2 eliminación de los tejidos, lo que resulta en hipercapnia tisular además de tejido hipoxia. Sin embargo, la capacidad de transporte de la sangre para CO_2 es más de tres veces mayor que para O_2, y por lo tanto, la hipercapnia tisular resultante es mucho menor que el tejido hipoxia.

Cuando el Pco alveolar$_2$ se eleva por encima de aproximadamente 60 a 75 mm Hg, una persona normal para entonces está respirando ing tan rápida y profundamente como pueda, y el hambre de aire, también llamado *disnea*, se vuelve severo.

Si el Pco_2 aumenta a 80 a 100 mm Hg, la persona se vuelve letárgica y, a veces, incluso semicomatosa. La anestesia y la muerte pueden resultar cuando el Pco_2 se eleva a 120 a 150 mm Hg. En estos niveles más altos de Pco_2, el exceso de CO_2 ahora comienza a deprimir la respiración en lugar de estimularla, provocando así un círculo vicioso: (1) más CO_2, (2) mayor disminución de la respiración, (3) luego más CO_2y así sucesivamente, culminando rápidamente en una muerte respiratoria.

DISPNEA

Disnea significa angustia mental asociada con la incapacidad de ventilar lo suficiente para satisfacer la demanda de aire. Un sinónimo común es*falta de aire*.

Al menos tres factores intervienen a menudo en el desarrollo de la sensación de disnea: (1) anomalía de los gases respiratorios en los fluidos corporales, especialmente hipercapnia y, en mucho menos grado, hipoxia; (2) la cantidad de trabajo que deben realizar los músculos respiratorios para proporcionar una ventilación adecuada; y (3) estado de ánimo.

Una persona se vuelve especialmente disneica por exceso acumulación de CO_2 en los fluidos corporales. A veces, sin embargo, el niveles de CO_2 y O_2 en los fluidos corporales son normales pero, para lograr esta normalidad de los gases respiratorios, la la persona tiene que respirar con fuerza. En estos casos, la actividad contundente de los músculos respiratorios da con frecuencia a la persona una sensación de disnea.

La mayoría de las personas tienen la sensación de disnea severa después de solo 1 a 2 minutos de contener la respiración voluntariamente (apnea). Sin embargo, como se discutió enCapítulo 42, algunas personas pueden entrenarse para suprimir los impulsos respiratorios más de 10 minutos, a pesar de la acumulación de CO_2 y muy baja O_2 en los fluidos corporales.

Finalmente, se puede experimentar disnea debido a un estado mental anormal, a pesar de que la respiración de la persona funciones toriales, as como CO_2 y O_2 en los fluidos corporales, puede ser normal. Esta condición se llama*disfunción neurogénica pnea* o *disnea emocional*. Por ejemplo, casi cualquier persona que piense momentáneamente en el acto de respirar puede de repente comenzar a respirar un poco más profundamente de lo normal debido a una sensación de disnea leve. Este sentimiento aumenta mucho en las personas que tienen un miedo psicológico de no poder recibir una cantidad suficiente de aire, como cuando entran en una habitación pequeña o abarrotada.

RESPIRACIÓN ARTIFICIAL

Resucitador. Hay muchos tipos de reanimadores respiratorios disponibles y cada uno tiene sus propios principios de funcionamiento característicos. El reanimador que se muestra en**Figura 43-9.*A*** consta de un tanque de suministro de O_2 o aire, un mecanismo para aplicar presión positiva intermitente y, con algunos máquinas, presión negativa también y una mascarilla que se coloca sobre la cara del paciente o un conector para unir el equipo a un tubo endotraqueal. Este aparato fuerza el aire a través de la máscara o el tubo endotraqueal hacia los pulmones del paciente durante el ciclo de presión positiva del reanimador y luego generalmente permite que el aire fluya pasivamente fuera de los pulmones durante el resto del ciclo.

Los reanimadores anteriores a menudo causaban daño a los pulmones debido a una presión positiva excesiva. Su uso fue en un momento muy criticado. Sin embargo, los reanimadores ahora tienen límites de presión positiva ajustables que son normalmente fijado de 12 a 15 cm H_2Presión de O para pulmones normales, pero a veces mucho más alta para pulmones que no cumplen.

Respirador de tanque (el "pulmón de hierro"). Figura 43-9.*B* muestra el respirador de tanque con el cuerpo de un paciente dentro del tanque y la cabeza sobresaliendo a través de un collar flexible pero hermético. Al final del tanque, frente a la cabeza del paciente,

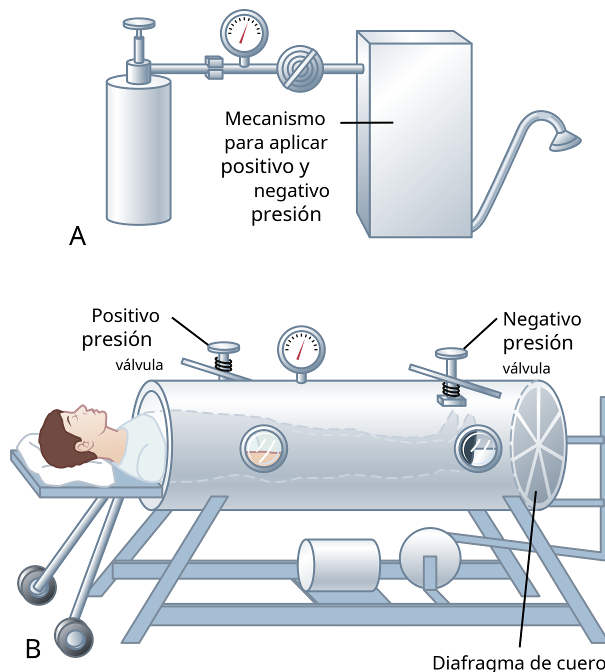


Figura 43-9. A,Resucitador. **B,** Respirador de tanque.

un diafragma de cuero impulsado por motor se mueve hacia adelante y hacia atrás con suficiente excursión para subir y bajar la presión dentro del tanque. A medida que el diafragma de cuero se mueve hacia adentro, se desarrolla una presión positiva alrededor del cuerpo y provoca la expiración; a medida que el diafragma se mueve hacia afuera, la presión negativa provoca la inspiración. Las válvulas de retención del respirador controlan las presiones positivas y negativas. Normalmente, estas presiones se ajustan de modo que la presión negativa

seguro que provoca que la inspiración descienda de −10 a −20 cm H_2Oh
y la presión positiva aumenta de 0 a +5 cmH_2O.

El uso del respirador de tanque ahora es en gran parte obsoleto en medicina moderna con el desarrollo de ventiladores mecánicos superiores que empujan aire hacia las vías respiratorias con presión positiva.

Efecto del reanimador y el respirador de tanque sobre el retorno venoso. Cuando un resucitador fuerza aire a los pulmones bajo presión positiva, o cuando la presión alrededor del cuerpo del paciente es *reducido* por el respirador de tanque, la presión dentro de los pulmones se vuelve mayor que la presión en cualquier otra parte del cuerpo. El flujo de sangre hacia el pecho y el corazón desde las venas periféricas se vuelve impedido. Como resultado, el uso de presiones excesivas con el reanimador o el respirador de tanque puede reducir el gasto cardíaco, a veces a niveles letales. Por ejemplo, la exposición continua durante más de unos pocos minutos a más de 30 mmHg de presión positiva en los pulmones puede causar la muerte debido a un retorno venoso inadecuado al corazón.

Bibliografía

Barnes PJ: Dirigido a citocinas para tratar el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Nat Rev Immunol 18: 454, 2018.

Barnes PJ: Mecanismos celulares y moleculares del asma y la EPOC. Clin Sci (Lond) 131: 1541, 2017.

Celli BR: Terapia farmacológica de la EPOC: motivos de optimismo. Pecho 154: 1404, 2018.

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Datos de vigilancia del asma. (consultado el 22 de junio de 2019).https://www.cdc.gov/asthma/asthmadata.htm.

Furin J, Cox H, Pai M: Tuberculosis. Lancet 393: 1642, 2019.

Hogg JC, Paré PD, Hackett TL: La contribución de la obstrucción de las vías respiratorias pequeñas a la patogenia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Physiol Rev 97: 529, 2017.

Krishnamoorthy N, Abdulnour RE, Walker KH, Engstrom BD, Levy BD: Mediadores pro-resolución especializados en respuestas inmunes innatas y adaptativas en enfermedades de las vías respiratorias. Physiol Rev 98: 1335, 2018.

Marini JJ: conceptos en evolución para una ventilación más segura. Crit Care. 14 de junio de 2019; 23 (Suppl 1): 114.https://doi.org/10.1186/s13054-019-2406-9.

Marini JJ: atelectasia lobar aguda. Pecho 155: 1049, 2019.

Martinez FD: Orígenes tempranos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. N Engl J Med 375: 871, 2016.

Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK: Asma. Lancet 391: 783, 2018.

Quinton LJ, Walkey AJ, Mizgerd JP: fisiología integradora de la neumonía. Physiol Rev 98: 1417, 2018.

Pavord ID, Beasley R, Agusti A et al: Después del asma: redefiniendo las enfermedades de las vías respiratorias. Lancet 391: 350, 2018.

Rabe KF, Watz H: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Lancet 389: 1931, 2017.

Raju S, Ghosh S, Mehta AC: Signos de TC de tórax en la enfermedad pulmonar: una revisión pictórica. Pecho 151: 1356, 2017.

Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, et al: Contaminación del aire y enfermedades no transmisibles: una revisión del Comité Ambiental del Foro de Sociedades Respiratorias Internacionales, parte 1: Los efectos dañinos de la contaminación del aire. Pecho 155: 409, 2019.

Sheel AW, Romer LM: Ventilación y mecánica respiratoria. Compr Physiol 2: 1093, 2012.

Suki B, Sato S, Parameswaran H, et al: Enfisema y remodelación pulmonar inducida por estrés mecánico. Fisiología (Bethesda) 28: 404, 2013.

Veasey SC, Rosen IM: apnea obstructiva del sueño en adultos. N Engl J Med 380: 1442, 2019.

Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF: Tuberculosis. N Engl J Med 368: 745, 2013.



CAPÍTULO 4 4

Aviación, gran altitud y espacio Fisiología

A medida que los humanos han ascendido a altitudes cada vez más altas en la aviación, el montañismo y la exploración espacial, se ha vuelto cada vez más importante comprender los efectos de la altitud y las bajas presiones de gas en el cuerpo humano. Este capítulo trata estos problemas y las fuerzas aceleradoras, la ingravidez y otros desafíos a la homeostasis corporal que ocurren a grandes altitudes y en vuelos espaciales.

EFECTOS DE LA BAJA PRESIÓN DE OXÍGENO EN EL CUERPO

Presiones barométricas a diferentes altitudes. Cuadro 44-1 enumera el aproximado *barométrico* y *presiones de oxigeno* a diferentes altitudes, lo que demuestra que, al nivel del mar, la presión barométrica es de 760 mm Hg; a 10,000 pies, es solo 523 mm Hg; ya 50.000 pies, es 87 mm Hg. Esta disminución de la presión barométrica es la causa básica de todos los problemas de hipoxia en la fisiología de gran altitud, porque a medida que la presión barométrica disminuye, la presión atmosférica presión parcial de oxígeno (Po_2) disminuye proporcionalmente, quedando en todo momento algo menos del 21% del total presión barométrica; al nivel del mar, Po_2 es de aproximadamente 159 mmHg, pero a 50.000 pies, Po_2 es de solo 18 mmHg.

ALVEOLAR Po_2 EN DIFERENTES ELEVACIONES

El dióxido de carbono y el vapor de agua disminuyen el alveolar Oxígeno. Incluso a grandes altitudes, el dióxido de carbono (CO_2) se excreta continuamente de la sangre pulmonar en el alveoli. Además, el agua se vaporiza en el aire inspirado desde las superficies respiratorias. Estos dos gases diluyen el O_2 en los alvéolos, reduciendo así el O_2 concentración. La presión del vapor de agua en los alvéolos permanece en 47 mmHg mientras la temperatura corporal es normal, independientemente de la altitud.

En el caso de CO_2, durante la exposición a alturas muy altas tudes, la presión parcial alveolar de CO_2 (Pco_2) cae desde el valor del nivel del mar de 40 mm Hg a valores más bajos. En el *aclimatado* persona, que aumenta la ventilación aproximadamente cinco veces, el Pco_2 cae a aproximadamente 7 mm Hg debido al aumento de la respiración.

Ahora veamos cómo las presiones de estos dos gases afectar el alveolar O_2. Por ejemplo, suponga que la presión barométrica desciende del valor normal del nivel del mar de 760 a 253 mm Hg, que es el valor medido habitual en la cima del monte Everest de 29,028 pies. De esto, 47 mm Hg deben ser vapor de agua, dejando solo 206 mm Hg para todos los demás gases. En el *aclimatado* persona, 7 mm Hg de los 206 mm Hg deben ser CO_2, dejando solo 199 mm Hg. Si no hubiera uso de O_2 por el cuerpo, una quinta parte de estos 199 mm Hg sería O_2 y cuatro quintos serían nitrógeno, es decir, el Po_2 en los alvéolos sería de 40 mm Hg. Sin embargo, algo de este O alveolar restante$_2$ se absorbe continuamente en la sangre, dejando unos 35 mm Hg O_2 presión en los alvéolos. En la cumbre del monte Everest, solo las personas mejor aclimatadas apenas pueden sobrevivir. vive al respirar aire. Sin embargo, el efecto es muy diferente ent cuando la persona está respirando puro O_2, como vemos en las siguientes discusiones.

P alveolaro_2 a diferentes altitudes. La quinta columna de Cuadro 44-1 muestra el Po aproximado$_2$ valores en los alvéolos a diferentes altitudes cuando uno está respirando aire por ambos *no aclimatado* y el *aclimatado* persona. A nivel del mar, el Po alveolar$_2$ es de 104 mm Hg. A 20.000 pies de altitud, cae a unos 40 mm Hg en las zonas no aclimatadas. persona pero sólo hasta 53 mm Hg en la persona aclimatada. La razón de la diferencia entre estos dos es que la ventilación alveolar aumenta mucho más en la persona aclimatada que en la no aclimatada, como veremos más adelante.

Saturación de hemoglobina con oxígeno a diferentes Altitudes. Figura 44-1 muestra sangre arterial O_2 saturación a diferentes altitudes mientras una persona está respirando aire y mientras respira O_2. Hasta una altitud de aproximadamente 10,000 pies, incluso cuando se respira aire, la arteria O_2 la saturación permanece al menos tan alta como el 90%. Por encima de 10,000 pies, el arterial O_2 La saturación cae rápidamente, como lo muestra la curva azul de la figura, hasta que es un poco menos del 70% en 20.000 pies y mucho menos en altitudes aún mayores.

EFECTO DE RESPIRAR OXÍGENO PURO EN ALVEOLAR Po_2 A DIFERENTES ALTITUDES

Cuando una persona respira puro O_2 en lugar de aire, la mayor parte del espacio en los alvéolos anteriormente ocupados por nitrógeno se convierte en

Cuadro 44-1 Efectos de la exposición aguda a bajas presiones atmosféricas sobre las concentraciones de gases alveolares y arteriales Saturación de oxígeno[a]

			Respirando aire			Respirar oxígeno puro		
Altitud (pies / m)	Barométrico Presión (mmHg)	PAG$_{O2}$ en aire (mm Hg)	PAG$_{CO2}$ en Alvéolos (mm Hg)	PAG$_{O2}$ en Alvéolos (mmHg)	Arterial Oxígeno Saturación (%)	PAG$_{CO2}$ en Alvéolos (mm Hg)	PAG$_{O2}$ en Alvéolos (mm Hg)	Arterial Oxígeno Saturación (%)
0	760	159	40 (40)	104 (104)	97 (97)	40	673	100
10,000 / 3048	523	110	36 (23)	67 (77)	90 (92)	40	436	100
20.000 / 6096	349	73	24 (10)	40 (53)	73 (85)	40	262	100
30.000 / 9144	226	47	24 (7)	18 (30)	24 (38)	40	139	99
40.000 / 12.192	141	29				36	58	84
50.000 / 15.240	87	18				24	dieciséis	15

[a]Los números entre paréntesis son valores aclimatados.

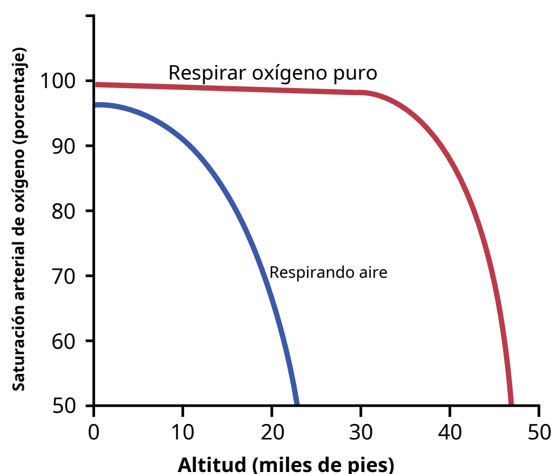


Figura 44-1. Efecto de la gran altitud sobre la saturación de oxígeno arterial al respirar aire u oxígeno puro.

ocupado por O_2. A 30.000 pies, un aviador podría tener un Po alveolar$_2$ tan alto como 139 mm Hg en lugar de 18 mm Hg al respirar aire (ver **Cuadro 44-1**).

La curva roja de **Figura 44-1** muestra sangre arterial hemoglobina O_2 saturación a diferentes altitudes cuando una persona está respirando puro O_2. Tenga en cuenta que la saturación permanece por encima del 90% hasta que el aviador asciende a aproximadamente 39.000 pies; luego cae rápidamente a aproximadamente el 50% en aproximadamente 47.000 pies.

El "techo" al respirar aire y al respirar ing oxígeno en un avión sin presión. Cuando comparando las dos sangre arterial O_2 curvas de saturación en **Figura 44-1**, se nota que un aviador respirando puro O_2 en un avión no presurizado puede ascender a altitudes mucho más altas que una persona que respira aire. Por ejemplo, el arte- saturación rial a 47,000 pies cuando uno está respirando O_2 es alrededor del 50% y es equivalente al O arterial$_2$ saturación en 23.000 pies cuando uno está respirando aire. Además, porque una persona no aclimatada generalmente puede permanecer consciente hasta la arteria O_2 La saturación cae al 50%, el techo para un aviador para tiempos de exposición cortos en un despresurizado. avión izado cuando el aire respirable es de unos 23.000 pies y, al respirar puro O_2, mide unos 47.000 pies, siempre que el equipo que suministra el O_2 funciona perfectamente.

EFECTOS AGUDOS DE LA HIPOXIA

Algunos de los efectos agudos importantes de la hipoxia en la persona no aclimatada que respira aire, comenzando a una altitud de aproximadamente 12,000 pies, son somnolencia, lasitud, fatiga mental y muscular, a veces dolor de cabeza, ocasionalmente náuseas y, a veces, euforia. Estos efectos progresan a una etapa de espasmos o convulsiones por encima de los 18.000 pies y, por encima de los 23.000 pies en la persona no aclimatada, terminan en coma, seguido poco después por la muerte.

Uno de los efectos más importantes de la hipoxia es la disminución de la competencia mental, que disminuye el juicio, la memoria y la ejecución de movimientos motores discretos. Por ejemplo, si un aviador no aclimatado permanece a 15.000 pies durante 1 hora, la competencia mental normalmente cae a aproximadamente el 50% de lo normal y, después de 18 horas en este nivel, cae a aproximadamente el 20% de lo normal.

ACCLIMATIZACIÓN A P BAJA$_{O2}$

Una persona que permanece en altitudes elevadas durante días, semanas o años se vuelve cada vez más *aclimatado* a lo bajo Correos$_2$, por lo que causa menos efectos nocivos en el cuerpo. Después de la aclimatación, es posible que la persona trabajar más duro sin efectos hipóxicos o ascender a altitudes aún mayores.

Los principales medios por los que se produce la aclimatación son los siguientes: (1) un gran aumento de la ventilación pulmonar; (2) mayor número de glóbulos rojos; (3) aumento de la capacidad de difusión de los pulmones; (4) aumento de la vascularización de los tejidos periféricos; y (5) aumentado capacidad de las células de los tejidos para utilizar O_2, a pesar de Po bajo$_2$.

Aumento de la ventilación pulmonar: función de la arteria Quimiorreceptores. Exposición inmediata a Po baja$_2$ estimula los quimiorreceptores arteriales, y esta estimulación aumenta la ventilación alveolar hasta un máximo de aproximadamente 1,65 veces lo normal. Por lo tanto, la compensación se produce en segundos para la gran altitud, y esto solo permite que la

persona a elevarse varios miles de pies más alto de lo que sería posible sin el aumento de la ventilación. Si la persona permanece a una altitud muy elevada durante varios días, los quimiorreceptores aumentan aún más la ventilación, hasta unas cinco veces lo normal.

El aumento inmediato de la ventilación pulmonar en Al elevarse a una gran altitud, se eliminan grandes cantidades de CO_2, reduciendo el P_{CO_2} y aumento del pH de los fluidos corporales. Estos cambios *inhibir* el tronco encefálico respiratorio centro y por lo tanto *oponerse al efecto de baja P_{O_2} para estimular la respiración a través de los quimiorreceptores arteriales periféricos en los cuerpos carotídeo y aórtico*. Sin embargo, esta inhibición desaparece durante los siguientes 2 a 5 días, lo que permite que el centro respiratorio responda con toda su fuerza al estímulo quimiorreceptor periférico de la hipoxia, y la ventilación aumenta hasta aproximadamente cinco veces lo normal.

Se cree que la causa de esta inhibición del desvanecimiento es principalmente una reducción de la concentración de iones bicarbonato en el líquido cefalorraquídeo, así como en los tejidos cerebrales. Esta reducción, a su vez, disminuye el pH en los fluidos que rodean las neuronas quimiosensibles del centro respiratorio, aumentando así la actividad estimulante respiratoria del centro.

Un mecanismo importante para la disminución gradual de la concentración de bicarbonato es la compensación por parte de los riñones de la alcalosis respiratoria, como se analiza en Capítulo 31. Los riñones responden a la disminución de la P_{CO_2} reduciendo la secreción de iones de hidrógeno y aumentando el bicarbonato excreción. Esta compensación metabólica de la alcalosis respiratoria reduce gradualmente las concentraciones de bicarbonato en plasma y líquido cefalorraquídeo y el pH hacia la normalidad y elimina parte del efecto inhibidor sobre la respiración de una concentración baja de iones de hidrógeno. Por lo tanto, los centros respiratorios responden mucho más al estímulo quimiorreceptor periférico causado por la hipoxia después de que los riñones compensan la alcalosis.

Aumento de la concentración de glóbulos rojos y hemoglobina durante la aclimatación. Como se discutió en Capítulo 33, la hipoxia es un estímulo importante para aumentar la producción de glóbulos rojos. Normalmente, cuando una persona permanece expuesto a bajo O_2 durante semanas, el hematocrito aumenta lentamente de un valor normal del 40% al 45% a un promedio edad de aproximadamente el 60%, con un aumento promedio en la concentración de hemoglobina en sangre total desde un valor normal de 15 g / dl a aproximadamente 20 g / dl.

Además, el volumen de sangre también aumenta, a menudo entre un 20% y un 30%, y este aumento, multiplicado por el aumento de la concentración de hemoglobina en sangre, da como resultado un aumento de la hemoglobina corporal total del 50% o más.

Mayor capacidad de difusión después de la aclimatación. La capacidad de difusión normal de O_2 a través de la membrana pulmonar es de aproximadamente 21 ml / mm Hg por minuto, y esta capacidad de difusión puede aumentar hasta 3 veces durante el ejercicio. Un aumento similar en la capacidad de difusión ocurre a grandes altitudes.

Parte del aumento se debe al aumento del volumen sanguíneo capilar pulmonar, que expande los capilares y aumenta la superficie a través de la cual O_2 puede difundirse en la sangre. Otra parte de este aumento se debe a un aumento en el volumen de aire pulmonar, que expande aún más la superficie de la interfaz alveolar-capilar. Una parte final resulta de un aumento de la presión arterial pulmonar, que fuerza a la sangre a entrar en un mayor número de capilares alveolares de lo normal, especialmente en las partes superiores de los pulmones, que están mal perfundidos en las condiciones habituales.

Cambios en el sistema circulatorio periférico durante la aclimatación: aumento de la capilaridad tisular. El gasto cardíaco a menudo aumenta hasta en un 30% inmediatamente después de que una persona asciende a una gran altitud, pero luego disminuye de nuevo a la normalidad. *durante un período de semanas a medida que la sangre aumenta el hematocrito*, entonces la cantidad de O_2 transportado a los tejidos corporales periféricos permanece aproximadamente normal.

Otra adaptación circulatoria es *crecimiento de un mayor número de capilares circulatorios sistémicos* en los tejidos no pulmonares, llamado *angiogénesis*. Esta adaptación ocurre especialmente en animales nacidos y criados en altitudes elevadas, pero menos en animales que quedan expuestos a altitudes elevadas más adelante en la vida.

En tejidos activos expuestos a hipoxia crónica, el aumento de la capilaridad es especialmente marcado. Por ejemplo, la densidad capilar en el músculo ventricular derecho aumenta notablemente debido a los efectos combinados de la hipoxia y el exceso de trabajo en el ventrículo derecho causado por la hipertensión pulmonar a gran altura.

Aclimatación celular. En los animales nativos de altitudes de 13.000 a 17.000 pies, las mitocondrias celulares y los sistemas de enzimas oxidativas celulares son un poco más abundantes que en los habitantes del nivel del mar. Por lo tanto, se presume que las células de los tejidos de los seres humanos aclimatados a gran altitud también puede usar O_2 más eficazmente que sus homólogos del nivel del mar.

FACTORES INDUCIBLES DE LA HIPOXIA: UN "INTERRUPTOR PRINCIPAL" PARA LA RESPUESTA DEL CUERPO A LA HIPOXIA

Factores inducibles por hipoxia (Los HIF) son factores de transcripción que se unen al ADN que responden a la disminución de la disponibilidad de oxígeno y activan varios genes que codifican proteínas necesarias para el suministro adecuado de oxígeno a los tejidos y el metabolismo energético. Los HIF se encuentran en prácticamente todas las especies que respiran oxígeno, desde gusanos primitivos hasta humanos. Algunos de los genes controlados por HIF, especialmente HIF-1, incluyen los siguientes:

- Genes asociados con el factor de crecimiento endotelial vascular, que estimula la angiogénesis
- Genes de eritropoyetina que estimulan la producción de glóbulos rojos
- Genes mitocondriales implicados en la utilización de energía

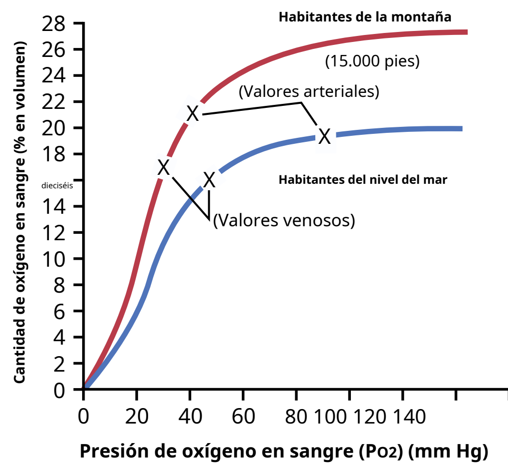


Figura 44-2. Curvas de disociación de oxígeno-hemoglobina para sangre de residentes de gran altitud *(curva roja)* y residentes del nivel del mar *(curva azul)* mostrando las respectivas P arterial y venosao2 niveles y contenidos de oxígeno registrados en su entorno nativo. *(Datos de Pan Organización Americana de la Salud. Curvas de disociación de oxígeno para sangre de residentes a gran altitud y al nivel del mar. Vida a gran altura. Washington, DC: Publicación Científica de la Organización Panamericana de la Salud No. 140, 1966.)*

- Genes de enzimas glicolíticas implicadas en el metabolismo anaeróbico
- Genes que aumentan la disponibilidad de óxido nítrico, que causa vasodilatación pulmonar

En presencia de oxígeno adecuado, las subunidades de HIF necesarias para activar varios genes se regulan negativamente y se inactivan mediante hidroxilasas de HIF específicas. En la hipoxia, las hidroxilasas de HIF están inactivas en sí mismas, lo que permite la formación de un complejo de HIF transcripcionalmente activo. Por lo tanto, los HIF sirven como un "interruptor maestro" que permite que el cuerpo responda adecuadamente a la hipoxia.

ACCLIMATIZACIÓN NATURAL DE LOS PUEBLOS NATIVOS QUE VIVEN EN ALTAS ALTITUDES

Muchos nativos de los Andes y del Himalaya viven en altitudes superiores a los 13.000 pies. Un grupo en los Andes peruanos vive a una altitud de 17,500 pies y trabaja en una mina a una altitud de 19,000 pies. Muchos de estos nativos nacen en estas alturas y viven allí toda su vida. Son superiores incluso a los habitantes de las tierras bajas mejor aclimatados en todos los aspectos de la aclimatación, a pesar de que los habitantes de las tierras bajas podrían haber vivido a grandes altitudes durante 10 años o más. La aclimatación de los nativos comienza en la infancia. El tamaño del pecho, especialmente, aumenta mucho, mientras que el tamaño del cuerpo se reduce algo, lo que da una alta relación entre la capacidad ventilatoria y la masa corporal. Los corazones de los nativos, que desde el nacimiento en adelante bombean cantidades adicionales de gasto cardíaco, también son considerablemente más grandes que los corazones de los habitantes de las tierras bajas.

Entrega de O_2 por la sangre a los tejidos también se facilita mucho en estos nativos. Por ejemplo,**Figura 44-2.** muestra O_2-Curvas de disociación de la hemoglobina para los nativos que viven al nivel del mar y para sus contrapartes que viven a 15.000 pies. Tenga en cuenta que la Po arterial2 en los nativos a gran altitud es de sólo 40 mm Hg pero, debido a la mayor cantidad de hemoglobina, la cantidad de O_2 en su sangre arterial es mayor que en la sangre del nativos a menor altitud. Tenga en cuenta también que el venoso Correos2 en los nativos de gran altitud es sólo 15 mm Hg menos que la Po venosa2 para los habitantes de las tierras bajas, a pesar de la Po arterial baja2, lo que indica que O_2 El transporte a los tejidos es sumamente eficaz en las personas naturalmente aclimatadas. nativos de las alturas.

Cuadro 44-2 Diferencias en capacidades laborales

	Capacidad de trabajo (% de lo normal)
No aclimatado	50
Aclimatado por 2 meses	68
Nativo que vive a 13.200 pies pero trabaja a 17.000 pies	87

CAPACIDAD DE TRABAJO REDUCIDA EN ALTAS ALTITUD Y EFECTO POSITIVO DE LA ACCLIMATIZACIÓN

Además de la depresión mental causada por la hipoxia, la capacidad de trabajo de todos los músculos, tanto cardíacos como esqueléticos, está muy disminuida en un estado de hipoxia. En general, la capacidad de trabajo se reduce en proporción directa a la disminución en la tasa máxima de O_2 captación que el cuerpo puede lograr.

Para dar una idea de la importancia de la aclimatación en el aumento de la capacidad de trabajo, considere las grandes diferencias en las capacidades de trabajo como un porcentaje de lo normal para personas no aclimatadas y aclimatadas a una altitud de 17,000 pies, que se muestran en **Cuadro 44-2**. Por lo tanto, los nativos naturalmente aclimatados pueden lograr una producción diaria de trabajo incluso a una gran altitud casi igual a la de un llanero al nivel del mar, pero incluso los habitantes de las tierras bajas bien aclimatados casi nunca pueden lograr este resultado.

ENFERMEDAD DE MONTAÑA AGUDA Y EDEMA PULMONAR DE ALTITUD

Un pequeño porcentaje de personas que ascienden rápidamente a altas las altitudes se enferman gravemente y pueden morir si no se les administra O_2 o se trasladó rápidamente a una altitud baja. Comienza la enfermedad desde unas horas hasta aproximadamente 2 días después del ascenso. Con frecuencia ocurren dos eventos:

1. *Edema cerebral agudo.* Se cree que este edema es el resultado de la vasodilatación local de los vasos sanguíneos cerebrales, que es causada por la hipoxia. La dilatación de las arteriolas aumenta el flujo sanguíneo hacia los capilares, lo que aumenta la presión capilar, lo que a su vez hace que el líquido se filtre hacia los tejidos cerebrales. Los factores químicos como el factor de crecimiento del endotelio vascular y las citocinas inflamatorias también pueden contribuir al edema al aumentar la permeabilidad de las células endoteliales. El edema cerebral puede provocar una desorientación grave y otros efectos relacionados con la disfunción cerebral.

2. *Edema agudo de pulmón.* La causa del edema pulmonar agudo aún es incierta, pero puede explicarse por lo siguiente. La hipoxia severa hace que las arteriolas pulmonares se contraigan con fuerza, pero la constricción es mucho mayor en algunas partes de los pulmones que en otras partes, por lo que cada vez más flujo sanguíneo pulmonar es forzado a través de cada vez menos vasos pulmonares aún no constreñidos. El resultado postulado es que la presión capilar en estas áreas de los pulmones se vuelve especialmente alta y se produce un edema local. La extensión del proceso a más áreas de los pulmones conduce a la propagación del edema pulmonar y la disfunción pulmonar grave que puede ser letal. Permitiendo el persona para respirar O_2 generalmente invierte el proceso en horas. Los mismos factores químicos que han Se ha sugerido que el aumento de la permeabilidad capilar en el cerebro también puede contribuir al aumento de la permeabilidad capilar pulmonar y al edema en los pulmones.

ENFERMEDAD CRÓNICA DE MONTAÑA

Ocasionalmente, una persona que permanece a gran altura experimenta *mal de montaña crónico*, en el que se producen los siguientes efectos:

1. La masa de glóbulos rojos y el hematocrito se vuelven excepcionalmente altos.
2. La presión arterial pulmonar se eleva incluso más que la elevación normal que se produce durante la aclimatación.
3. El lado derecho del corazón se agranda mucho.
4. La presión arterial periférica comienza a descender.
5. Sobreviene insuficiencia cardíaca congestiva.
6. A menudo se produce la muerte, a menos que la persona sea trasladada a una altitud menor.

Probablemente haya tres causas principales de esta secuencia de eventos:

1. La masa de glóbulos rojos se vuelve tan grande que la viscosidad de la sangre aumenta varias veces. Este aumento de viscosidad tiende a *disminución* el flujo sanguíneo tisular de modo que O_2 la entrega también comienza a disminuir.
2. Las arteriolas pulmonares se vuelven vasoconstrictas. debido a la hipoxia pulmonar. Esta vasoconstricción resulta del efecto constrictor vascular hipóxico que normalmente opera para desviar el flujo sanguíneo de bajo-O_2 a alto-O_2 alvéolos, como se explica en Capítulo 39. Sin embargo, porque *todos* los alvéolos están ahora en el bajo-O_2 estado, todas las arteriolas se contraen, la presión arterial pulmonar aumenta excesivamente, y falla el lado derecho del corazón.
3. El espasmo arteriolar alveolar desvía gran parte del flujo sanguíneo a través de los vasos pulmonares no alveolares, lo que provoca un exceso de flujo sanguíneo de derivación pulmonar donde la sangre está poco oxigenada, lo que agrava aún más el problema. La mayoría de las personas con esta afección se recuperan en días o semanas cuando son trasladadas a una altitud más baja.

Efectos de las fuerzas aceleradoras en el cuerpo en la fisiología de la aviación y el espacio

Debido a los rápidos cambios en la velocidad y la dirección del movimiento en aviones o naves espaciales, varios tipos de fuerzas aceleradoras afectan al cuerpo durante el vuelo. Al comienzo del vuelo, se produce una aceleración lineal simple, al final del vuelo, se produce una desaceleración y cada vez que el vehículo gira, se produce una aceleración centrífuga.

Fuerzas aceleradoras centrífugas

Cuando un avión gira, la fuerza de la aceleración centrífuga está determinada por la siguiente relación:

$$f = \frac{mv^2}{r}$$

en el cual *F* es la fuerza de aceleración centrífuga, *metro* es la masa del objeto, *v* es la velocidad de viaje, y *r* es el radio de curvatura del giro. A partir de esta fórmula, es obvio que a medida que aumenta la velocidad, la *La fuerza de aceleración centrífuga aumenta en proporción al cuadrado de la velocidad.*. También es obvio que la fuerza de aceleración es *directamente proporcional a la brusquedad del giro (cuanto menor sea el radio)*.

Medición de la fuerza de aceleración: "G". Cuando un El aviador simplemente está sentado en su asiento, la fuerza con la que él o ella está presionando contra el asiento resulta del tirón de la gravedad y es igual al peso de la persona. Se dice que la intensidad de esta fuerza es +1 G porque es igual al tirón de la gravedad. Si la fuerza con la que la persona presiona contra el asiento se convierte en cinco veces el peso normal durante la retirada de una inmersión, la fuerza que actúa sobre el asiento es de +5 G.

Si el avión pasa por un bucle exterior de modo que la persona esté sujeta por el cinturón de seguridad, *G negativo* se aplica al cuerpo. Si la fuerza con la que el cinturón de seguridad sujeta a la persona es igual al peso del cuerpo, la fuerza negativa es -1 G.

Efectos de la fuerza de aceleración centrífuga en el cuerpo (G positivo)

Efectos sobre el sistema circulatorio. El más importante El efecto de la aceleración centrífuga está en el sistema circulatorio porque la sangre es móvil y puede ser translocada por fuerzas centrífugas.

Cuando un aviador es sometido a *positivo G*, la sangre es centrifugado hacia la parte más inferior del cuerpo. Por lo tanto, si la fuerza de aceleración centrífuga es +5 G y la persona está en una posición de pie inmovilizada, la presión en las venas de los pies aumenta considerablemente (a≈450 mm Hg). En la posición sentada, la presión llega a ser de casi 300 mmHg. Además, a medida que aumenta la presión en los vasos de la parte inferior del cuerpo, estos vasos se dilatan pasivamente de modo que una gran parte de la sangre de la parte superior del cuerpo se trasloca a los vasos inferiores. Debido a que el corazón no puede bombear a menos que la sangre regrese a él, cuanto mayor sea la cantidad de sangre "acumulada" de esta manera en la parte inferior del cuerpo, menos estará disponible para el gasto cardíaco.

Figura 44-3. muestra los cambios en las presiones arteriales sistólica y diastólica (curvas superior e inferior, respectivamente) en la parte superior del cuerpo cuando una fuerza de aceleración centrífuga de + 3.3 G se aplica repentinamente a una persona sentada. Tenga en cuenta que ambas presiones caen por debajo de 22 mm Hg durante los primeros segundos después de que comienza la aceleración, pero luego regresan a una

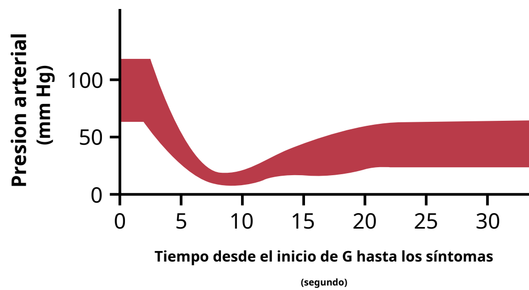


Figura 44-3. Cambios en la sistólica *(parte superior de la curva)* y diastólica *(parte inferior de la curva)* presiones arteriales después de la exposición brusca y continua de una persona sentada a una fuerza aceleradora de arriba a abajo de 3,3 G.
(Datos de Martin EE, Henry JP: Efectos del tiempo y la temperatura sobre la tolerancia a la aceleración positiva. J Aviation Med 22: 382, 1951.)

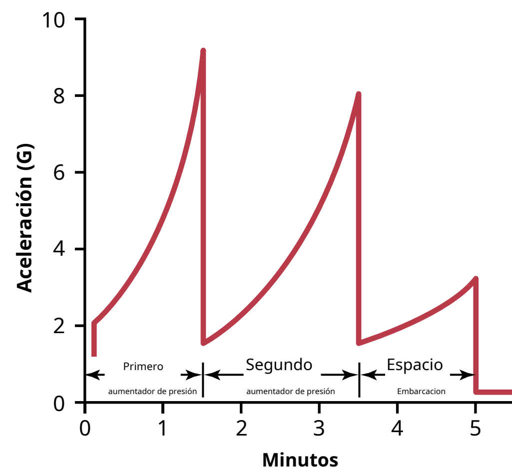


Figura 44-4. Fuerzas de aceleración durante el despegue de una nave espacial.

presión sistólica de aproximadamente 55 mm Hg y una presión diastólica de 20 mm Hg en otros 10 a 15 segundos. Esta recuperación secundaria se debe principalmente a la activación de los reflejos barorreceptores.

La aceleración superior a 4 a 6 G provoca un "desvanecimiento" de la visión en unos pocos segundos y la pérdida del conocimiento poco después. Si se continúa con este gran grado de aceleración, la persona morirá.

Efectos sobre las vértebras. Las fuerzas de aceleración extremadamente altas durante incluso una fracción de segundo pueden fracturar las vértebras. El grado de aceleración positiva que la persona promedio puede soportar en posición sentada antes de que ocurra una fractura vertebral es de aproximadamente 20 G.

G negativo. Los efectos de la G negativa en el cuerpo son menos dramáticos pero posiblemente más dañinos permanentemente que los efectos de la G positiva. Un aviador generalmente puede atravesar bucles externos hasta fuerzas de aceleración negativas de -4 a -5 G sin causar daño permanente, aunque provocando una intensa hiperemia momentánea de la cabeza. Ocasionalmente, se producen trastornos psicóticos que duran de 15 a 20 minutos como resultado del edema cerebral.

Ocasionalmente, las fuerzas G negativas pueden ser tan grandes (p. Ej., -20 G) y la centrifugación de la sangre hacia la cabeza es tan grande que la presión sanguínea cerebral alcanza de 300 a 400 mm Hg, lo que a veces causa pequeños vasos en la superficie de la sangre. cabeza y en el cerebro para romperse. Sin embargo, los vasos dentro del cráneo muestran menos tendencia a romperse de lo que cabría esperar por la siguiente razón. El líquido cefalorraquídeo se centrifuga hacia la cabeza al mismo tiempo que la sangre se centrifuga hacia los vasos craneales, y la presión muy aumentada del líquido cefalorraquídeo actúa como un amortiguador amortiguador en el exterior del cerebro para evitar la rotura vascular intracerebral.

Debido a que los ojos no están protegidos por el cráneo, se produce una hiperemia intensa en ellos durante una G negativa fuerte. Como resultado, los ojos a menudo se cegan temporalmente con lo que se llama *redout.*

Protección del cuerpo contra la aceleración centrífuga

fuerzas tory. Se han desarrollado procedimientos y aparatos específicos para proteger a los aviadores contra el colapso circulatorio que podría ocurrir durante la G positiva. Primero, si el aviador aprieta sus músculos abdominales en un grado extremo y se inclina hacia adelante para comprimir el abdomen, parte de la acumulación de sangre en los grandes vasos del abdomen se puede prevenir, retrasando la aparición del desmayo. Además, especial

Los trajes "anti-G" se han desarrollado para evitar la acumulación de sangre en la parte inferior del abdomen y las piernas. El más simple aplica presión positiva en las piernas y el abdomen al inflar las bolsas de compresión a medida que aumenta la fuerza G.

Teóricamente, un piloto sumergido en un tanque o traje de agua podría experimentar poco efecto de las fuerzas G en la circulación porque las presiones desarrolladas en el agua presionando el exterior del cuerpo durante la aceleración centrífuga equilibrarían casi exactamente las fuerzas que actúan en el cuerpo. Sin embargo, la presencia de aire en los pulmones aún permite el desplazamiento del corazón, los tejidos pulmonares y el diafragma a posiciones seriamente anormales a pesar de la inmersión en agua. Por lo tanto, incluso si se utilizara este procedimiento, es casi seguro que el límite de seguridad seguiría siendo inferior a 10 G.

Efectos de las fuerzas aceleradoras lineales en el cuerpo

Fuerzas aceleradoras en los viajes espaciales. A diferencia de un avión, una nave espacial no puede realizar giros rápidos y, por lo tanto, la aceleración centrífuga tiene poca importancia, excepto cuando la nave espacial realiza giros anormales. Sin embargo, la aceleración del despegue y la desaceleración del aterrizaje pueden ser tremendas; ambos son tipos de*aceleración lineal*, siendo uno positivo y el otro negativo.

Figura 44-4. muestra un perfil aproximado de aceleración durante el despegue en una nave espacial de tres etapas, lo que demuestra que el propulsor de la primera etapa provoca una aceleración de hasta 9 G y el propulsor de la segunda etapa de hasta 8 G. En la posición de pie, el cuerpo humano podría no soporta tanta aceleración, pero en una posición semirreclinable *transversal al eje de aceleración*, esta cantidad de aceleración se puede soportar fácilmente, a pesar de que las fuerzas de aceleración continúan durante varios minutos seguidos. Por lo tanto, se puede entender el motivo de los asientos reclinables utilizados por los astronautas.

También ocurren problemas durante la desaceleración cuando la nave espacial vuelve a entrar en la atmósfera. Una persona que viaja a Mach 1 (la velocidad del sonido y de los aviones rápidos) puede desacelerarse con seguridad en una distancia de aproximadamente 0,12 millas, mientras que una persona que viaja a una velocidad de Mach 100 (una velocidad posible en los viajes espaciales interplanetarios) requeriría un distancia de aproximadamente 10,000 millas para una desaceleración segura. La razón principal de esta diferencia es que la cantidad total de energía que debe disiparse durante la desaceleración es proporcional

al *cuadrado* de la velocidad, que por sí sola aumenta la distancia requerida para las desaceleraciones entre Mach 1 frente a Mach 100 en aproximadamente 10,000 veces. Por lo tanto, la desaceleración debe lograrse mucho más lentamente desde una velocidad alta que desde una velocidad más baja.

Fuerzas deceleratorias asociadas con los saltos en paracaídas. Cuando el aviador en paracaidismo abandona el avión, la velocidad de caída es al principio exactamente 0 pies / seg. Sin embargo, debido a la fuerza aceleradora de la gravedad, en 1 segundo la velocidad de caída es 32 pies / seg (si no hay resistencia del aire), en 2 segundos es 64 pies / seg, y así sucesivamente. A medida que aumenta la velocidad de caída, también aumenta la resistencia del aire que tiende a frenar la caída. Finalmente, la fuerza de desaceleración de la resistencia del aire equilibra exactamente la fuerza aceleradora de la gravedad, por lo que después de caer durante unos 12 segundos, la persona caerá a una velocidad terminal de 109 a 119 millas / hora (175 pies / seg). Si el paracaidista ya ha alcanzado la velocidad máxima antes de abrir el paracaídas, podría producirse una "carga de impacto de apertura" de hasta 1200 libras en las cubiertas del paracaídas.

El paracaídas de tamaño habitual ralentiza la caída del paracaidista a aproximadamente un noveno de la velocidad final. En otras palabras, la velocidad de aterrizaje es de aproximadamente 20 pies / seg, y la fuerza de impacto contra la tierra es 1/81, la fuerza de impacto sin paracaídas. Aun así, la fuerza del impacto sigue siendo lo suficientemente grande como para causar un daño considerable al cuerpo a menos que el paracaidista esté debidamente entrenado para aterrizar. En realidad, la fuerza del impacto con la tierra es aproximadamente la misma que se experimentaría al saltar sin paracaídas desde una altura de aproximadamente 6 pies. A menos que se le advierta de antemano, el paracaidista será engañado por sus sentidos para que golpee la tierra con las piernas extendidas, y esta posición, al aterrizar, resultará en tremendas fuerzas de desaceleración a lo largo del eje esquelético del cuerpo, lo que resultará en una fractura de la pelvis y las vértebras. o pierna. Como consecuencia,

"Clima artificial" en la nave espacial sellada

Debido a que no hay atmósfera en el espacio exterior, se debe producir una atmósfera y un clima artificiales en una nave espacial. Más importante aún, el O_2 la concentración debe permanecer alta suficiente y el CO_2 concentración lo suficientemente baja para evitar la asfixia. En algunas misiones espaciales anteriores, una cápsula en-mosfera que contiene O puro$_2$ se utilizó una presión de aproximadamente 260 mmHg pero, en los viajes espaciales modernos, los gases son aproximadamente iguales a los que están en aire normal, con cuatro veces más nitrógeno como O_2 y una presión total de 760 mmHg. La presencia de nitrógeno en la mezcla disminuye en gran medida la probabilidad de fuego y explosión. También protege contra el desarrollo de parches locales de atelectasia pulmonar que a menudo ocurren cuando respirando puro O_2 porque o_2 se absorbe rápidamente cuando los pequeños bronquios son bloqueados temporalmente por tapones mucosos.

Para viajes espaciales que duren más de varios meses, es poco práctico llevar consigo una adecuada O_2 suministro. Por esta razón, se han propuesto técnicas de reciclaje para utilizar el mismo O_2 una y otra vez. Algunos procesos de reciclaje dependen de procedimientos puramente físicos, como la electrólisis de agua para liberar O_2. Otros dependen de métodos biológicos, como el uso de algas con su gran reserva de clorofila para suelte O_2 de CO_2 por el proceso de fotosíntesis. Aún no se ha creado un sistema de reciclaje completamente satisfactorio. logrado.

Ingravidez (microgravedad) en el espacio

Una persona en un satélite en órbita o una nave espacial no propulsada experimenta *ingravidez*, o un estado de fuerza G cercana a cero, a veces llamado *microgravedad*. Es decir, la persona no se siente atraída hacia la parte inferior, los lados o la parte superior de la nave espacial, sino que simplemente flota dentro de sus cámaras. La causa de esta ingravidez no es la falta de gravedad para tirar del cuerpo porque la gravedad de cualquier cuerpo celeste cercano todavía está activa. Sin embargo, la gravedad actúa sobre la nave espacial y sobre la persona al mismo tiempo, de modo que ambos son arrastrados con exactamente las mismas fuerzas de aceleración y en la misma dirección. Por esta razón, la persona simplemente no se siente atraída por ninguna pared específica de la nave espacial.

Desafíos fisiológicos de la ingravidez (microgravedad). Los desafíos fisiológicos de la ingravidez no han demostrado ser de mucha importancia siempre que el período de ingravidez no sea demasiado largo. La mayoría de los problemas que ocurren están relacionados con tres efectos de la ingravidez: (1) mareos durante los primeros días de viaje; (2) translocación de fluidos dentro del cuerpo debido a la falla de la gravedad para causar presiones hidrostáticas normales; y (3) disminución de la actividad física porque no se requiere fuerza de contracción muscular para oponerse a la fuerza de gravedad.

Casi el 50% de los astronautas experimentan mareos, con náuseas y, a veces, vómitos, durante los primeros 2 a 5 días de viaje espacial. Este mareo por movimiento probablemente se deba a un patrón desconocido de señales de movimiento que llegan a los centros de equilibrio del cerebro y, al mismo tiempo, a la falta de señales gravitacionales.

Los efectos observados de una estancia prolongada en el espacio son los siguientes: (1) disminución del volumen sanguíneo; (2) disminución de la masa de glóbulos rojos; (3) disminución de la fuerza muscular y la capacidad de trabajo; (4) disminución del gasto cardíaco máximo; y (5) pérdida de calcio y fosfato de los huesos, así como pérdida de masa ósea. La mayoría de estos mismos efectos también ocurren en personas que permanecen en cama durante un período prolongado. Por esta razón, los astronautas llevan a cabo programas de ejercicios durante misiones espaciales prolongadas.

En expediciones previas al laboratorio espacial, en las que el programa de ejercicios era menos vigoroso, los astronautas habían disminuido drásticamente la capacidad de trabajo durante los primeros días después de regresar a la Tierra. También tendían a desmayarse (y todavía lo hacen, hasta cierto punto) cuando se levantaron durante el primer día más o menos después de volver a la gravedad debido a la disminución del volumen sanguíneo y la disminución de las respuestas de los mecanismos de control de la presión arterial.

"Desacondicionamiento" cardiovascular, muscular y óseo durante la exposición prolongada a la ingravidez. Dur-Durante los vuelos espaciales muy largos y la exposición prolongada a la microgravedad, se producen efectos de "desacondicionamiento" gradual en el sistema cardiovascular, los músculos esqueléticos y los huesos, a pesar del ejercicio riguroso durante el vuelo. Los estudios de astronautas en vuelos espaciales que duran varios meses han demostrado que pueden perder hasta un 1,0% de su masa ósea cada mes, aunque continúen haciendo ejercicio. También se produce una atrofia sustancial de los músculos cardíacos y esqueléticos durante la exposición prolongada a un entorno de microgravedad.

Uno de los efectos más graves es el "desacondicionamiento" cardiovascular, que incluye disminución de la capacidad de trabajo, reducción del volumen sanguíneo, deterioro de los reflejos barorreceptores y reducción de la tolerancia ortostática. Estos cambios limitan en gran medida la capacidad del astronauta para mantenerse erguido o realizar las actividades diarias normales después de regresar a la fuerza gravitacional completa de la Tierra.

Los astronautas que regresan de vuelos espaciales que duran de 4 a 6 meses también son susceptibles a fracturas óseas y pueden necesitar varias semanas antes de regresar a la aptitud cardiovascular, ósea y muscular previa al vuelo. A medida que los vuelos espaciales se alargan en preparación para una posible exploración humana de otros planetas, como Marte, los efectos de la microgravedad prolongada podrían representar una amenaza muy seria para los astronautas después de aterrizar, especialmente en el caso de un aterrizaje de emergencia. Por lo tanto, se ha dirigido un esfuerzo de investigación considerable hacia el desarrollo de contramedidas, además del ejercicio, que pueden prevenir o atenuar de manera más efectiva estos cambios. Una de esas contramedidas que se está probando es la aplicación de "gravedad artificial" intermitente causada por períodos cortos (por ejemplo,

Bibliografía

Bloomfield SA, Martinez DA, Boudreaux RD, Mantri AV: Estrés por microgravedad: hueso y tejido conectivo. Compr Physiol 6: 645, 2016. Dekker MCJ, Wilson MH, Howlett WP: Neurología de montaña. Pract Neurol 2019 8 de junio. Pii: practneurol-2017-001783.https: // www. doi.org/10.1136/practneurol-2017-001783.

Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, et al: Vasoconstricción pulmonar hipóxica: de los mecanismos moleculares a la medicina. Pecho 151: 181, 2017.

Hackett PH, Roach RC: enfermedad de las alturas. N Engl J Med 345: 107, 2001.

Hargens AR, Bhattacharya R, Schneider SM. Fisiología espacial VI: ejercicio, gravedad artificial y desarrollo de contramedidas para vuelos espaciales prolongados. Eur J Appl Physiol 113: 2183, 2013.

Imray C, Wright A, Subudhi A, Roach R: Enfermedad aguda de la montaña: fisiopatología, prevención y tratamiento. Prog Cardiovasc Dis 52: 467, 2010.

Luks AM: Fisiología en medicina: un enfoque fisiológico para la prevención y el tratamiento de enfermedades agudas de las alturas. J Appl Physiol 118: 509, 2015.

Moore LG: Medición de la adaptación a gran altitud. J Appl Physiol 123: 1371, 2017.

Penaloza D, Arias-Stella J: El corazón y la circulación pulmonar a gran altura: montañeses sanos y mal de montaña crónico. Circulación 115: 1132, 2007.

Prabhakar NR, Semenza GL: Respuestas cardiorrespiratorias adaptativas y desadaptativas a la hipoxia continua e intermitente mediada por factores inducibles por hipoxia 1 y 2. Physiol Rev 92: 967, 2012. Prabhakar NR,

Semenza GL: Detección de oxígeno y homeostasis. Fisiología (Bethesda) 30: 340, 2015.

Prisk GK: Circulación pulmonar en ambientes extremos. Compr Physiol 1: 319, 2011.

Swenson ER, Bärtsch P: edema pulmonar a gran altitud. Compr Physiol 2: 2753, 2012.

West JB: Medicina de altura. Am J Respir Crit CareMed 186: 1229, 2012.

West JB: efectos fisiológicos de la hipoxia crónica. N Engl J Med 376: 1965, 2017.

Wilson MH, Imray CH: El sistema venoso cerebral y la hipoxia. J Appl Physiol 120: 244, 2016.



CAPÍTULO 4 5

Fisiología del buceo en aguas profundas y otros Condiciones hiperbáricas

Cuando las personas descienden bajo el mar, la presión a su alrededor aumenta progresivamente a medida que avanzan hacia mayores profundidades. Para evitar que los pulmones colapsen, se debe suministrar aire a una presión muy alta para mantenerlos inflados. Esta maniobra expone la sangre en los pulmones a presiones de gas alveolar extremadamente altas, una condición llamada *hiperbarismo*. Más allá de ciertos límites, estas altas presiones provocan importantes alteraciones en la fisiología corporal y pueden ser letales.

Relación de la presión con la profundidad del mar. Una columna de agua de mar de 33 pies (10,1 metros) de profundidad ejerce la misma presión en su fondo que la presión de la atmósfera sobre el mar. Por lo tanto, una persona a 33 pies debajo de la superficie del océano está expuesta a 2 atmósferas (2 atm) de presión, con 1 atm de presión causada por el peso del aire sobre el agua y la segunda atmósfera causada por el peso del agua. A 66 pies, la presión es de 3 atm, y así sucesivamente, de acuerdo con la tabla en **Figura 45-1**.

Efecto de la profundidad del mar sobre el volumen de gases: ley de Boyle. Otro efecto importante de la profundidad es la compresión de gases a volúmenes cada vez más pequeños. La ilustración en **Figura 45-1** muestra una campana a nivel del mar que contiene 1 litro de aire. A 33 pies bajo el mar, donde la presión es de 2 atm, el volumen se ha comprimido a solo medio litro y a 8 atm (233 pies) se ha comprimido a un octavo litro. Por tanto, el volumen al que se comprime una determinada cantidad de gas es inversamente proporcional a la presión. Este principio de la física se llama *Ley de Boyle*, y es extremadamente importante en la fisiología del buceo porque el aumento de la presión puede colapsar las cámaras de aire del cuerpo del buceador, especialmente los pulmones, y puede causar daños graves.

A menudo, en este capítulo es necesario consultar *volumen real* versus *volumen del nivel del mar*. Por ejemplo, podríamos hablar de un volumen real de 1 litro a una profundidad de 300 pies; esto es lo mismo *cantidad* de aire como un volumen al nivel del mar de 10 litros.

EFECTO DE ALTAS PRESIONES PARCIALES DE GASES INDIVIDUALES EN EL CUERPO

Los gases individuales a los que se exponen los hídricos cuando se respira ing aire son *nitrógeno*, *O_2,* y *CO_2*; cada uno de estos, a veces, puede causar efectos fisiológicos significativos a altas presiones.

NARCOSIS DE NITRÓGENO A ALTAS PRESIONES DE NITRÓGENO

Aproximadamente cuatro quintas partes del aire son nitrógeno. A la presión del nivel del mar, el nitrógeno no tiene un efecto significativo sobre la función corporal, pero a altas presiones puede causar diversos grados de narcosis. Cuando el buceador permanece bajo el mar durante 1 hora o más y está respirando aire comprimido, la profundidad a la que aparecen los primeros síntomas de narcosis leve es de unos 120 pies. En este nivel, el buceador comienza a mostrar jovialidad y pérdida de muchos de sus cuidados. Entre 150 y 200 pies, el buceador se adormece. De 200 a 250 pies, la fuerza de la persona disminuye considerablemente y el buceador a menudo se vuelve demasiado torpe para realizar el trabajo requerido. Más allá de los 250 pies (8.5 atresión), el buzo generalmente se vuelve casi inútil como resultado de la narcosis por nitrógeno si permanece en estas profundidades demasiado tiempo.

La narcosis por nitrógeno tiene características similares a las de la intoxicación por alcohol, por lo que con frecuencia se la ha llamado "arrebatos de las profundidades". Se cree que el mecanismo de este efecto narcótico es el mismo que el de la mayoría de los otros anestésicos gaseosos. Es decir, se disuelve en las sustancias grasas de las membranas neuronales y, debido a su *físico* efecto sobre la alteración de la conductancia iónica a través de las membranas, reduce la excitabilidad neuronal. El ascenso a una profundidad menor revierte la narcosis en unos pocos minutos, sin efectos conocidos a largo plazo si el ascenso no es demasiado rápido.

TOXICIDAD POR OXÍGENO A ALTAS PRESIONES

Efecto de Po muy alto$_2$ sobre el transporte de oxígeno en sangre. Cuando el Po_2 en la sangre se eleva por encima de 100 mm Hg, la cantidad de O_2 disuelto en el agua de la sangre aumenta notablemente. Este efecto se muestra en **Figura 45-2**, que de fotos de la misma O_2-Curva de disociación de la hemoglobina ya que se muestra en la Capítulo 41 pero con el alveolar Po_2 extendido a más de 3000 mm Hg. También representado por el más bajo curva en la figura es la *volumen de O_2 disuelto en el fluido de la sangre* en cada Po_2 nivel. Tenga en cuenta que en el rango normal de Po alveolar$_2$ (<120 mm Hg), casi nada del total de O_2 en la sangre se explica por el O disuelto$_2$, pero como la O_2 la presión se eleva a miles de mm Hg, una gran parte del total de O_2 luego se disuelve en el agua de la sangre, además de la que se une con la hemoglobina.

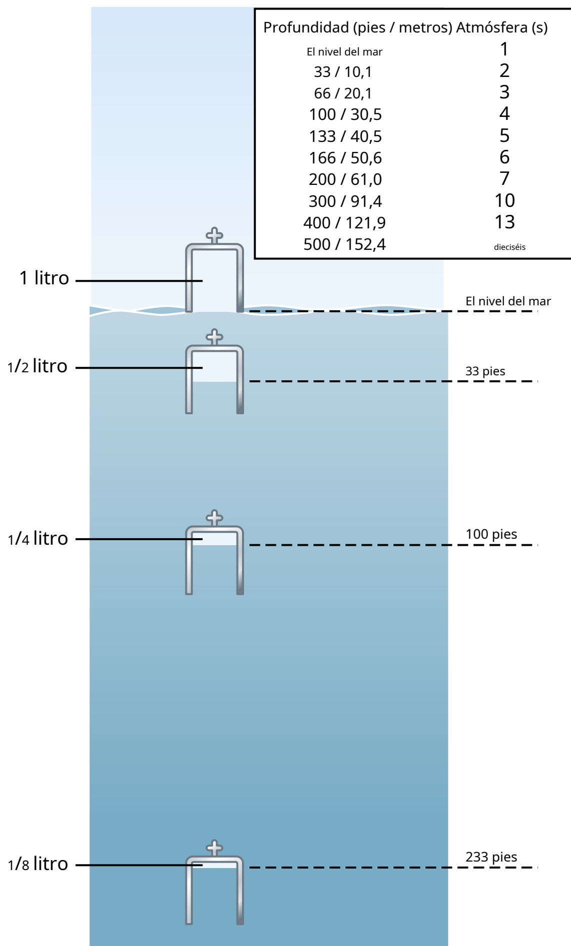


Figura 45-1. Efecto de la profundidad del mar sobre la presión *(cima)* y en el volumen de gas ume *(fondo).*

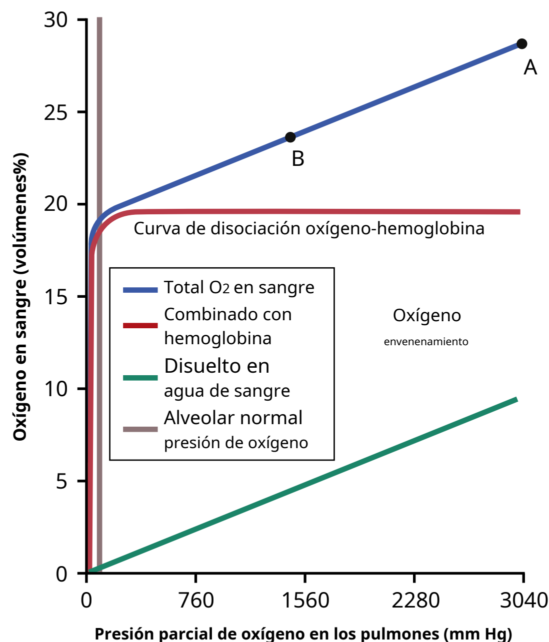


Figura 45-2. Cantidad de O_2 disuelto en el líquido de la sangre y en combinación con hemoglobina a niveles muy altos de P_{O_2} valores.

Efecto de HighAlveolar P_{O_2} en Tissue P_{O_2}. Supongamos que el P_{O_2} en los pulmones es de aproximadamente 3000 mmHg (4 a presión). Refiriéndose a **Figura 45-2**, uno encuentra que esta presión seguro que representa un total de O_2 contenido en cada 100 ml de sangre de aproximadamente 29 volúmenes por ciento, como lo demuestra el punto A en la figura, lo que significa 20 volúmenes por ciento unidos con hemoglobina y 9 volúmenes por ciento disueltos en el agua sanguínea. A medida que esta sangre atraviesa los capilares tisulares, y los tejidos usan su cantidad normal de O_2, alrededor de 5 ml de cada 100 ml de sangre, el O_2 El contenido al salir de los capilares tisulares sigue siendo de 24 volúmenes por ciento (punto B en el figura). En este punto, el P_{O_2} es de aproximadamente 1200 mm Hg, lo que significa que O_2 se administra a los tejidos a esta presión extremadamente alta en lugar del valor normal de 40 mmHg. Así, una vez que el Po alveolar2 se eleva por encima de una crítica nivel cal, la hemoglobina-O_2 mecanismo amortiguador (discutido en Capítulo 41) ya no es capaz de mantener el tejido Correos2 en el rango seguro normal, entre 20 y 60 mmHg.

Intoxicación aguda por oxígeno. El tejido extremadamente alto P_{O_2} que ocurre cuando O_2 se respira en un O alveolar muy alto2 la presión puede ser perjudicial para muchos de los tejidos del cuerpo. Por ejemplo, respirar O_2 a 4 atm de presión de O_2 (Correos2 = 3040 mm Hg) causará *convulsiones cerebrales seguidas de coma* en la mayoría de las personas entre 30 y 60 minutos. Las convulsiones a menudo ocurren sin previo aviso y, por razones obvias, es probable que sean letales para los buzos sumergidos bajo el mar.

Otros síntomas encontrados en O aguda2 envenenamiento incluyen náuseas, espasmos musculares, mareos, alteraciones brotes de visión, irritabilidad y desorientación. Ejercicio aumenta en gran medida la susceptibilidad del buceador a O_2 toxicidad, lo que hace que los síntomas aparezcan mucho antes y con mayor severidad que en la persona en reposo.

Oxidación intracelular excesiva como causa de toxicidad por oxígeno en el sistema nervioso: radiación libre oxidante cals. O molecular2 tiene poca capacidad de oxidar otros compuestos químicos. En cambio, primero debe convertirse en una forma activa de oxígeno. Hay varias formas de oxígeno activo, llamadas *radicales libres de oxígeno*. Uno de los mas importante de estos es el *superóxido radical libre* O_2^-, y otro es el *radical de peróxido* en forma de *hidrógeno peróxido*. Incluso cuando el tejido P_{O_2} es normal al nivel de 40 mm Hg, pequeñas cantidades de radicales libres son continuas aliado que se forma a partir del O disuelto2. Afortunadamente, los tejidos también contienen varias enzimas que eliminan rápidamente estos radicales libres, incluidos *peroxidasas, catalasas*, y *superóxido dismutasas*. Por lo tanto, siempre que la hemoglobina-O_2 mecanismo amortiguador mantiene un tejido normal demandar a P_{O_2}, los radicales libres oxidantes se eliminan lo suficientemente rápido como para que tengan poco o ningún efecto en los tejidos.

Por encima de un Po alveolar crítico2 (es decir,> ≈2 atm P_{O_2}), los hemoglobina-O_2 falla el mecanismo amortiguador y el tejido Correos2 luego puede elevarse a cientos o miles de mmHg. A estos altos niveles, las cantidades de radicales libres oxidantes literalmente inundan los sistemas enzimáticos diseñados para eliminarlos, y ahora pueden tener serios efectos destructivos e incluso

efectos letales en las células. Uno de los principales efectos es oxidar los ácidos grasos poliinsaturados que son componentes esenciales de muchas de las membranas celulares. Otro efecto es oxidar algunas de las enzimas celulares, dañando así severamente los sistemas metabólicos celulares. Los tejidos nerviosos son especialmente susceptibles debido a su alto contenido de lípidos. Por lo tanto, la mayoría de los efectos letales agudos de agudo O_2 la toxicidad es causada por una disfunción cerebral.

La intoxicación crónica por oxígeno causa discapacidad pulmonar. Una persona puede estar expuesta a solo 1 atm de presión de O_2 casi indefinidamente sin desarrollar el *agudo* toxicidad por oxígeno del sistema nervioso que se acaba de describir. Cómo-nunca, después de solo unas 12 horas de 1 atmO_2 exposición, *congestión de los conductos pulmonares, edema pulmonar*, y *atelectasia* causada por daños en el revestimiento de los bronquios y los alvéolos comienzan a desarrollarse. La razón de este efecto en los pulmones pero no en otros tejidos es que los espacios de aire del los pulmones están directamente expuestos a la alta O_2 presión, pero O_2 se entrega a los otros tejidos corporales a una Po casi normal2 debido a la hemoglobina-O_2 sistema de amortiguación.

TOXICIDAD POR DIÓXIDO DE CARBONO A GRANDES PROFUNDIDADES DEL MAR

Si el equipo de buceo está correctamente diseñado y funciona correctamente, el buceador no tiene ningún problema debido a la toxicidad. porque la profundidad por sí sola no aumenta el CO_2 presión parcial en los alvéolos. Esto es cierto porque la profundidad no no aumentar la tasa de CO_2 producción en el cuerpo, y mientras el buceador continúe respirando una marea normal volumen y expira el CO_2 a medida que se forma, el CO alveolar2 la presión se mantendrá a un valor normal.

Sin embargo, en ciertos tipos de equipo de buceo, como el casco de buceo y algunos tipos de tuses, CO_2 puede acumularse en el aire del espacio muerto del aparato y el buceador puede volver a respirar. Hasta un alveolar CO_2 presión (Pco_2) de aproximadamente 80 mm Hg, el doble que en los alvéolos normales, el buceador generalmente tolera esta acumulación por aumentando el volumen respiratorio minuto al máximo de 8 a 11 veces para compensar el aumento de CO_2. Más allá de 80 mm Hg de PCO alveolar2Sin embargo, la situación se vuelve intolerable y, finalmente, el centro respiratorio ter comienza a estar deprimido, en lugar de emocionado, porque de los efectos metabólicos tisulares negativos de un alto Pco_2. Entonces, la respiración del buceador comienza a fallar en lugar de complicarse. pensate. Además, el buceador experimenta acidosis respiratoria severa y diversos grados de letargo, narcosis y finalmente incluso anestesia, como se explica enCapítulo 43.

DESCOMPRESIÓN DEL BUCEADOR TRAS EXCESO DE EXPOSICIÓN A ALTA PRESIÓN

Cuando una persona respira aire a alta presión durante mucho tiempo, aumenta la cantidad de nitrógeno disuelto en los fluidos corporales. Esto se debe a que la sangre que fluye a través de los capilares pulmonares se satura con nitrógeno al la misma alta presión que en la mezcla de respiración alveolar, y durante varias horas más, se transporta suficiente nitrógeno a todos los tejidos del cuerpo para elevar la presión parcial de nitrógeno de los tejidos para igualar la presión de nitrógeno en el aire de respiración.

Debido a que el cuerpo no metaboliza el nitrógeno, permanece disuelto en todos los tejidos corporales hasta que la presión de nitrógeno en los pulmones se reduce a un nivel más bajo, momento en el que el nitrógeno puede eliminarse mediante el proceso respiratorio inverso. Sin embargo, esta eliminación suele tardar horas en producirse y es la fuente de múltiples problemas, denominados colectivamente*malestar de descompresión*.

Volumen de nitrógeno disuelto en los fluidos corporales a diferentes profundidades. Al nivel del mar, casi exactamente 1 litro de nitrógeno se disuelve en todo el cuerpo. Un poco menos de la mitad de este nitrógeno se disuelve en el agua del cuerpo y un poco más de la mitad se disuelve en la grasa del cuerpo, porque el nitrógeno es cinco veces más soluble en grasa que en agua.

Una vez que el buceador se ha saturado de nitrógeno, el *volumen de nitrógeno a nivel del mar* disuelto en el cuerpo en diferentes profundidades es la siguiente:

Pies	Litros
0	1
33	2
100	4
200	7
300	10

Se requieren varias horas para que las presiones de gas de nitrógeno en todos los tejidos corporales lleguen casi al equilibrio con la presión de gas de nitrógeno en los alvéolos. La razón de este requisito es que la sangre no fluye lo suficientemente rápido y el nitrógeno no se difunde lo suficientemente rápido como para causar un equilibrio instantáneo. El nitrógeno disuelto en el agua del cuerpo llega a un equilibrio casi completo en menos de 1 hora, pero el tejido graso, que requiere cinco veces más transporte de nitrógeno y tiene un suministro de sangre relativamente pobre, alcanza el equilibrio solo después de varias horas. Por lo tanto, si una persona permanece bajo el agua a un nivel profundo durante solo unos minutos, no se disuelve mucho nitrógeno en los fluidos y tejidos corporales, mientras que si la persona permanece en un nivel profundo durante varias horas,

Enfermedad por descompresión (también conocida como curvas, enfermedad del aire comprimido, enfermedad de Caisson, parálisis del buceador, disbarismo). Si un buceador ha estado bajo el mar el tiempo suficiente como para que se hayan disuelto grandes cantidades de nitrógeno en el cuerpo, y luego el buzo regresa repentinamente a la superficie del mar, se pueden desarrollar cantidades significativas de burbujas de nitrógeno en los fluidos corporales, ya sea intracelularmente o extracelularmente, y puede causar daños menores o graves en casi cualquier área del cuerpo, dependiendo del número

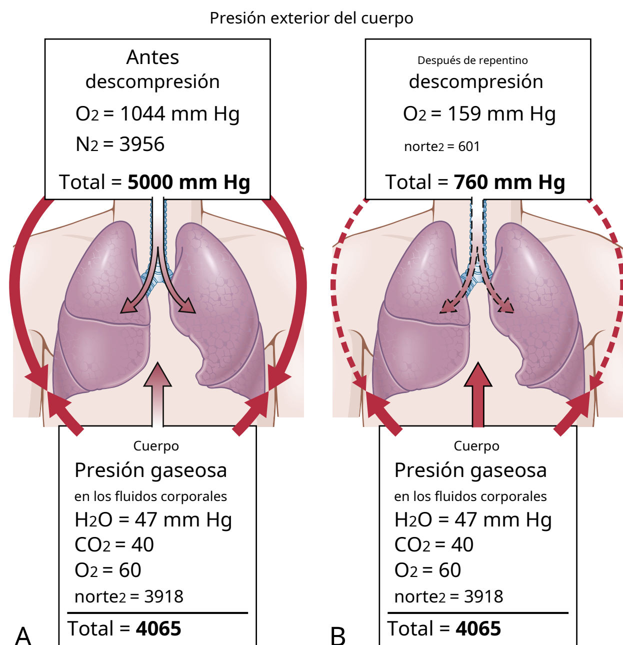


Figura 45-3. Presiones gaseosas dentro y fuera del cuerpo que muestran (**A**) saturación del cuerpo a altas presiones de gas al respirar aire a una presión total de 5000 mm Hg y (**B**) los grandes excesos de presiones intracorporales responsables de la formación de burbujas en los tejidos cuando el cuerpo de presión intraalveolar del pulmón regresa repentinamente de 5000 mm Hg a la presión normal de 760 mm Hg.

y tamaños de burbujas formadas. Este fenómeno se llama *malestar de descompresión.*

Los principios subyacentes a la formación de burbujas se muestran en **Figura 45-3.**. En**Figura 45-3.***A*, los tejidos del buceador se han equilibrado a un alto *presión de nitrógeno disuelto* (PN_2 = 3918 mmHg), aproximadamente 6,5 veces la cantidad normal de nitrógeno en los tejidos. Mientras el buceador permanezca profundo debajo del mar, la presión contra el exterior del cuerpo (5000 mm Hg) comprime todos los tejidos corporales lo suficiente como para mantener disuelto el exceso de nitrógeno gaseoso. Sin embargo, cuando el buceador sube repentinamente al nivel del mar (**Figura 45-3.** *B*), la presión en el exterior del cuerpo se convierte en solo 1 atm (760 mm Hg), mientras que la presión del gas dentro del cuerpo fluidos es la suma de las presiones de vapor de agua, CO_2, O_2, y nitrógeno, o un total de 4065 mm Hg, el 97% del cual es causado por el nitrógeno. Obviamente, este valor total de 4065 mmHg es mucho mayor que la presión de 760 mmHg en el exterior del cuerpo. Por lo tanto, los gases pueden escapar del estado disuelto y formar burbujas, compuestas casi en su totalidad por nitrógeno, tanto en los tejidos como en la sangre, donde taponan muchos vasos sanguíneos pequeños. Es posible que las burbujas no aparezcan durante varios minutos u horas porque a veces los gases pueden permanecer disueltos en el estado “sobresaturado” durante horas antes de burbujear.

Síntomas de la enfermedad por descompresión ("curvas"). Los síntomas de la enfermedad por descompresión son causados por burbujas de gas que bloquean muchos vasos sanguíneos en diferentes tejidos. Al principio, solo los vasos más pequeños están bloqueados por burbujas diminutas, pero a medida que las burbujas se fusionan, progresivamente se hacen más grandes, los vasos se ven afectados. El resultado es isquemia tisular y, a veces, muerte tisular.

En la mayoría de las personas con enfermedad por descompresión, los síntomas son dolor en las articulaciones y los músculos de las piernas y los brazos, que afectan del 85% al 90% de las personas que experimentan la enfermedad por descompresión. El dolor articular explica el término "curvas" que a menudo se aplica a esta afección.

En el 5% al 10% de las personas con enfermedad por descompresión, se presentan síntomas del sistema nervioso, que van desde mareos en aproximadamente un 5% hasta parálisis o colapso e inconsciencia hasta en un 3%. La parálisis puede ser temporal, pero en algunos casos, el daño es permanente.

Por último, alrededor del 2% de las personas con enfermedad por descompresión experimentan "estrangulamientos", causados por cantidades masivas de microburbujas que obstruyen los capilares de los pulmones. Esta afección se caracteriza por una grave dificultad para respirar, a menudo seguida de un edema pulmonar severo y, en ocasiones, la muerte.

Eliminación de nitrógeno del cuerpo; Mesas de descompresión. Si se lleva a un buzo a la superficie lentamente, por lo general se puede eliminar una cantidad suficiente de nitrógeno disuelto por espiración a través de los pulmones para prevenir la enfermedad por descompresión. Aproximadamente dos tercios del nitrógeno total se liberan en 1 hora y aproximadamente el 90% se libera en 6 horas.

La Marina de los EE. UU. Ha preparado tablas que detallan los procedimientos para una descompresión segura. Para darle al lector una idea del proceso de descompresión, un buzo que ha estado respirando aire y ha estado en el fondo del mar durante 60 minutos a una profundidad de 190 pies se somete a descompresión de acuerdo con el siguiente programa:

- 10 minutos a 50 pies de profundidad
- 17 minutos a 40 pies de profundidad
- 19 minutos a 30 pies de profundidad
- 50 minutos a 20 pies de profundidad
- 84 minutos a 10 pies de profundidad

Por lo tanto, para un período de trabajo en el fondo del mar de solo 1 hora, el tiempo total de descompresión es de aproximadamente 3 horas.

Tanque de descompresión y tratamiento de la enfermedad por descompresión. Otro procedimiento ampliamente utilizado para la descompresión de buzos profesionales es poner al buzo en un tanque presurizado y luego bajar gradualmente la presión a la presión atmosférica normal, utilizando esencialmente el mismo programa de tiempo que se indicó anteriormente.

La descompresión del tanque es aún más importante para el tratamiento de personas cuyos síntomas de malestar por descompresión se desarrollan minutos o incluso horas después de haber regresado a la superficie. En este caso, el buceador se somete a una recompresión inmediata a un nivel profundo, y luego la descompresión se lleva a cabo durante un período varias veces más largo que el período de descompresión habitual.

“Buceo de saturación” y uso de mezcla de helio-oxígeno

turas en inmersiones profundas. Cuando los buzos deben trabajar a niveles muy profundos, entre 250 pies y casi 1000 pies, con frecuencia viven en un tanque de compresión grande durante días o semanas seguidas, permaneciendo comprimidos a un nivel de presión cercano al que estarán trabajando. Este procedimiento mantiene

los tejidos y fluidos del cuerpo saturados con los gases a los que estarán expuestos durante el buceo. Luego, cuando vuelven al mismo tanque después de trabajar, no hay cambios significativos de presión, por lo que no se producen burbujas de descompresión.

En inmersiones muy profundas, especialmente durante las inmersiones de saturación, generalmente se usa helio en la mezcla de gases en lugar de nitrógeno por tres razones: (1) tiene solo alrededor de una quinta parte del efecto narcótico del nitrógeno; (2) solo alrededor de la mitad del volumen de helio se disuelve en los tejidos corporales que el nitrógeno, y el volumen que se disuelve se difunde fuera de los tejidos durante la descompresión varias veces más rápido que el nitrógeno, reduciendo así el problema de la enfermedad por descompresión; y (3) la baja densidad del helio (una séptima parte de la densidad del nitrógeno) mantiene al mínimo la resistencia de las vías respiratorias para respirar, lo cual es muy importante porque el nitrógeno altamente comprimido es tan denso que la resistencia de las vías respiratorias puede volverse extrema, lo que a veces hace que el trabajo de respirar más allá de la resistencia.

Finalmente, en inmersiones muy profundas, es importante reducir la O_2 concentración en la mezcla gaseosa porque de lo contrario O_2 resultaría toxicidad. Por ejemplo, a una profundidad de 700 pies (22 atm de presión), un 1% de O_2 mezcla proporcionará todo el O_2 requerido por el buceador, mientras que una mezcla de 21% de O_2 (el porcentaje en el aire) entrega una Po_2 a los pulmones de más de 4 atm, un nivel muy probable que cause convulsiones en tan poco como 30 minutos.

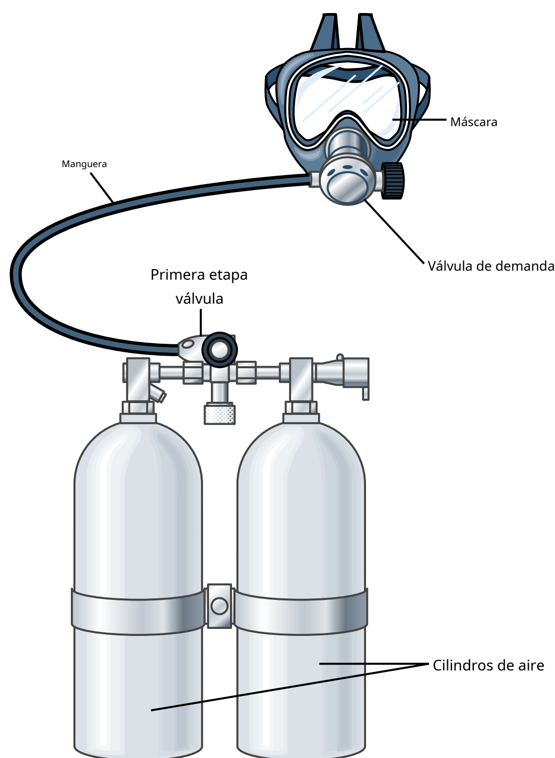


Figura 45-4. Tipo de circuito abierto de demanda de SCUBA (equipo autónomo de respiración subacuática).

BUCEO CON APARATO RESPIRATORIO SUBACUÁTICO AUTÓNOMO (SCUBA)

Antes de la década de 1940, casi todo el buceo se realizaba con un casco de buceo conectado a una manguera a través de la cual se bombeaba aire al buceador desde la superficie. Luego, en 1943, el explorador francés Jacques Cousteau popularizó un*equipo de respiración autónomo bajo el agua*, conocido como SCUBA. El tipo de SCUBA utilizado en más del 99% de todos los deportes y el buceo comercial es el*sistema de demanda de circuito abierto* se muestra en la **Figura 45-4.**. Este sistema consta de los siguientes componentes: (1) uno o más tanques de aire comprimido o alguna otra mezcla respirable; (2) una válvula "reductora" de primera etapa para reducir la presión muy alta de los tanques a un nivel de presión bajo; (3) una combinación de válvula de “demanda” de inhalación y válvula de exhalación que permite que el aire ingrese a los pulmones con una ligera presión negativa de la respiración y luego se exhale en el mar a un nivel de presión ligeramente positivo a la presión del agua circundante; y (4) un sistema de máscara y tubo con un pequeño "espacio muerto".

El sistema de demanda funciona de la siguiente manera. La válvula reductora de primera etapa reduce la presión de los tanques de modo que el aire entregado a la mascarilla tenga una presión solo unos pocos mm Hg mayor que la presión del agua circundante. La mezcla respiratoria no fluye continuamente hacia la mascarilla. En cambio, con cada inspiración, una ligera presión negativa adicional en la válvula de demanda de la máscara abre el diafragma de la válvula y esta acción libera automáticamente aire del tanque a la máscara y los pulmones. De esta forma, solo entra la cantidad de aire necesaria para la inhalación la máscara. Luego, al expirar, el aire no puede regresar al tanque sino que, en cambio, expira al agua.

El problema más importante con SCUBA es la cantidad limitada de tiempo que un buceador puede permanecer debajo de la superficie del agua; Por ejemplo, solo son posibles unos minutos a una profundidad de 200 pies. La razón de esta limitación es que se requiere un gran flujo de aire de los tanques para lavar CO_2 de los pulmones: cuanto mayor es la profundidad, mayor es el flujo de aire en términos de *cantidad* de aire por minuto requerido porque el *volúmenes* se han comprimido a tamaños pequeños.

Problemas fisiológicos especiales en submarinos

Escape de los submarinos. Esencialmente, los mismos problemas encontrados en el buceo en aguas profundas se encuentran a menudo en relación con los submarinos, especialmente cuando es necesario escapar de un submarino sumergido. Es posible escapar desde una profundidad de hasta 300 pies sin el uso de ningún aparato. Sin embargo, el uso adecuado de los dispositivos de reinspiración, especialmente cuando se usa helio, teóricamente puede permitir escapar desde una profundidad de hasta 600 pies o quizás más.

Uno de los principales problemas de escape es la prevención de la embolia gaseosa. A medida que la persona asciende, los gases de los pulmones se expanden y, a veces, rompen un vaso sanguíneo pulmonar, lo que obliga a que los gases entren en el vaso y provoquen una embolia gaseosa de la circulación. Por lo tanto, a medida que la persona asciende, debe hacer un esfuerzo especial para exhalar continuamente.

Problemas de salud en el entorno interno submarino ment. A excepción del escape, la medicina submarina generalmente se centra en varios problemas de ingeniería para mantener los peligros fuera del entorno interno. Primero, en submaterial atómico

En las islas, existe el problema de los peligros de la radiación, pero con un blindaje adecuado, la cantidad de radiación recibida por la tripulación sumergida bajo el mar ha sido menor que la cantidad normal de radiación recibida sobre la superficie del mar de los rayos cósmicos.

En segundo lugar, los gases venenosos, en ocasiones, escapan a la atmósfera del submarino y deben controlarse rápidamente. Por ejemplo, durante varias semanas de inmersión, el consumo de cigarrillos por parte de la tripulación puede liberar suficiente monóxido de carbono, si no se elimina rápidamente, para causar intoxicación por monóxido de carbono. En ocasiones, se ha descubierto que incluso el gas freón se difunde fuera de los sistemas de refrigeración en cantidad suficiente como para causar toxicidad.

Oxigenoterapia hiperbárica

Las intensas propiedades oxidantes del O a alta presión2 *(oxígeno hiperbárico)* puede tener efectos terapéuticos valiosos en varias condiciones clínicas importantes. Por lo tanto, en muchos centros médicos se encuentran ahora disponibles tanques de presión grandes en los que los pacientes pueden ser colocados y tratados con hiperbáricos. O_2. La O_2 generalmente se administra en Po_2 valores de 2 a 3 presión a través de una máscara o tubo intratraqueal, mientras que el gas alrededor del cuerpo es aire normal comprimido al mismo nivel de alta presión.

Los mismos radicales libres oxidantes responsables de O_2 También se cree que la toxicidad es responsable de al menos algunas de las Beneficios apeuticos. Algunas de las condiciones en las que hiperbárica O_2 La terapia ha sido especialmente beneficiosa se describen a continuación.

Un uso exitoso de hiperbárico O_2 ha sido para el tratamiento de *gangrena gaseosa*. Las bacterias que causan esta condición ción, *organismos clostridiales*, crecen mejor en condiciones anaeróbicas y dejan de crecer en O_2 presiones mayores que aproximadamente 70 mm Hg. Por lo tanto, la oxigenación hiperbárica de los tejidos con frecuencia puede detener el proceso infeccioso por completo y así convertir una condición que anteriormente era casi 100% fatal en una que se cura en la mayoría de los casos con un tratamiento temprano con terapia hiperbárica.

Otras condiciones en las que el O hiperbárico2 La terapia ha sido valiosa o posiblemente valiosa incluyen la descomposición enfermedad por presión, embolia gaseosa arterial, intoxicación por monóxido de carbono, osteomielitis e infarto de miocardio.

Bibliografía

Brubakk AO, Ross JA, Thom SR: buceo de saturación; fisiología y fisiopatología. Compr Physiol 4: 1229, 2014.

Castellini M: La vida bajo el agua: adaptaciones fisiológicas al buceo y la vida en el mar. Compr Physiol 2: 1889, 2012.

Doolette DJ, Mitchell SJ: condiciones hiperbáricas. Compr Physiol 1: 163, 2011.

Fitz-Clarke JR: Buceo para contener la respiración. Compr Physiol 8: 585, 2018.

Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P: Terapia de oxígeno hiperbárico. BMJ 317: 1140, 1998.

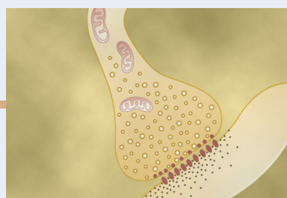
Pendergast DR, Lundgren CE: El medio subacuático: demandas cardiopulmonares, térmicas y energéticas. J Appl Physiol 106: 276, 2009.

Pendergast DR, Moon RE, Krasney JJ, et al: fisiología humana en un entorno acuático. Compr Physiol 5: 1705, 2015.

Poff AM, Kernagis D, D'Agostino DP: Ambiente hiperbárico: oxígeno y daño celular versus protección. Compr Physiol 7: 213, 2016.

Rostain JC, Lavoute C: Neuroquímica del nitrógeno inducido por presión y narcosis por gas metabólicamente inerte en el sistema nervioso central. Compr Physiol 6: 1579, 2016.

Vann RD, Butler FkK, Mitchell SJ, Moon RE: Enfermedad por descompresión. Lancet 377: 153, 2011.



CAPÍTULO 4 6

Organización del sistema nervioso, funciones básicas de las sinapsis y Neurotransmisores

El sistema nervioso es único en la vasta complejidad de los procesos de pensamiento y las acciones de control que puede realizar. Cada minuto recibe literalmente millones de bits de información de los diferentes nervios y órganos sensoriales y luego los integra para determinar las respuestas que debe dar el cuerpo.

Antes de comenzar esta discusión sobre el sistema nervioso, el lector debe revisar los capítulos 5 y 7, que presentan los principios de los potenciales de membrana y la transmisión de señales en los nervios y a través de las uniones neuromusculares.

DISEÑO GENERAL DEL SISTEMA NERVIOSO

NEURONA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: LA UNIDAD FUNCIONAL BÁSICA

Se estima que el sistema nervioso central contiene *80 a 100 mil millones de neuronas.* **Figura 46-1.** muestra una neurona típica de un tipo que se encuentra en la corteza motora del cerebro. Las señales entrantes ingresan a esta neurona a través de sinapsis ubicadas principalmente en las dendritas neuronales, pero también en el cuerpo celular. Para diferentes tipos de neuronas, puede haber solo unos pocos cientos o hasta 200,000 de tales conexiones sinápticas de fibras de entrada. Por el contrario, la señal de salida viaja a través de un solo axón que sale de la neurona. Entonces, este axón puede tener muchas ramas separadas hacia otras partes del sistema nervioso o del cuerpo periférico.

Una característica especial de la mayoría de las sinapsis es que la señal normalmente pasa solo en la dirección de avance, desde el axón de una neurona precedente a las dendritas en las membranas celulares de las neuronas posteriores. Esta característica fuerza a la señal a viajar en las direcciones requeridas para realizar funciones nerviosas específicas.

PARTE SENSORIAL DEL SISTEMA NERVIOSO: RECEPTORES SENSORIALES

La mayoría de las actividades del sistema nervioso son iniciadas por experiencias sensoriales que excitan *receptores sensoriales*, ya sean receptores visuales en los ojos, receptores auditivos en los oídos, receptores táctiles en la superficie del cuerpo u otros tipos de receptores. Estas experiencias sensoriales pueden causar reacciones inmediatas del cerebro, o los recuerdos de las experiencias pueden almacenarse en el cerebro durante minutos, semanas o años y determinar reacciones corporales en una fecha futura.

Figura 46-2. muestra el *somático* porción del sistema sensorial, que transmite información sensorial de los receptores de toda la superficie del cuerpo y de algunas estructuras profundas. Esta información ingresa al sistema nervioso central a través de los nervios periféricos y se conduce inmediatamente a múltiples áreas sensoriales en (1) la médula espinal en todos los niveles; (2) la sustancia reticular de la médula, la protuberancia y el mesencéfalo del cerebro; (3) el cerebelo; (4) el tálamo; y (5) áreas de la corteza cerebral.

PARTE MOTRIZ DEL SISTEMA NERVIOSO: EFECTORES

El papel final más importante del sistema nervioso es controlar las diversas actividades corporales. Esta tarea se logra controlando (1) la contracción de los músculos esqueléticos apropiados en todo el cuerpo; (2) contracción del músculo liso en los órganos internos; y (3) secreción de sustancias químicas activas por las glándulas exocrinas y endocrinas en muchas partes del cuerpo. Estas actividades se denominan colectivamente*funciones motoras* del sistema nervioso, y los músculos y glándulas se denominan *efectores* porque son las estructuras anatómicas reales que realizan las funciones dictadas por las señales nerviosas.

Figura 46-3. muestra el *"eje del nervio motor esquelético* del sistema nervioso para controlar la contracción del músculo esquelético. En paralelo a este eje hay otro sistema, llamado*Sistema nervioso autónomo*, para controlar los músculos lisos, las glándulas y otros sistemas corporales internos; este sistema se discute enCapítulo 61. Nota en

Figura 46-3. que los músculos esqueléticos pueden controlarse desde muchos niveles del sistema nervioso central, incluida (1) la médula espinal; (2) la sustancia reticular de la médula, la protuberancia y el mesencéfalo; (3) los ganglios basales; (4) el cerebelo; y (5) la corteza motora. Cada una de estas áreas tiene su propia función específica. Las regiones inferiores se ocupan principalmente de automáticos,

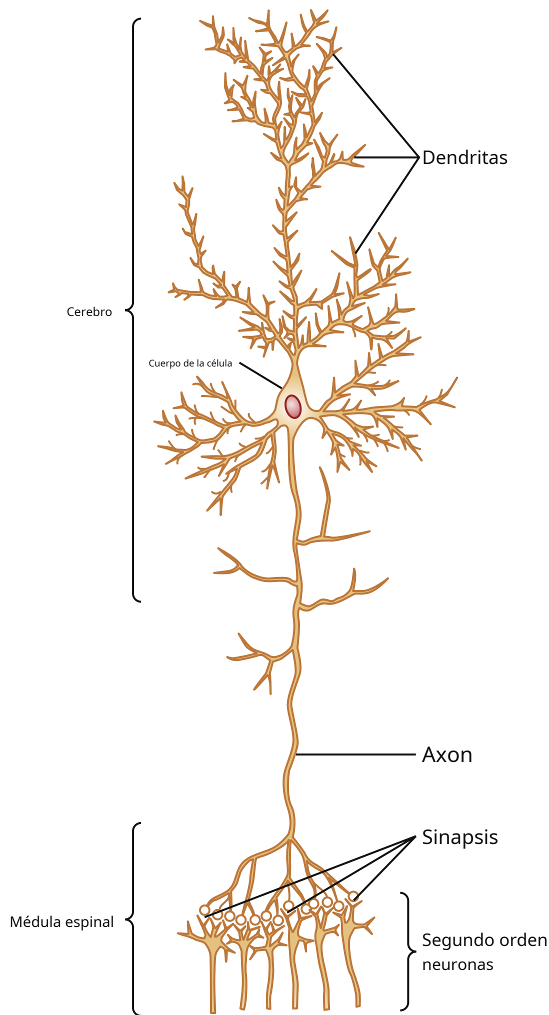


Figura 46-1. Estructura de una neurona grande en el cerebro que muestra sus partes funcionales importantes.

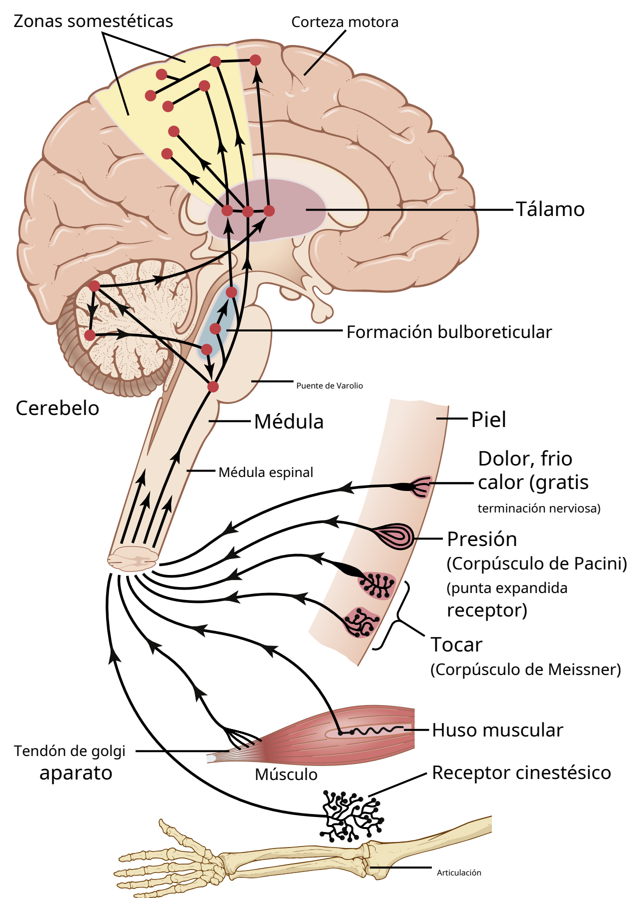


Figura 46-2. Eje somatosensorial del sistema nervioso.

las respuestas musculares instantáneas a los estímulos sensoriales, y las regiones superiores se ocupan de movimientos musculares complejos deliberados controlados por los procesos mentales del cerebro.

PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN: FUNCIÓN INTEGRATIVA DEL SISTEMA NERVIOSO

Una de las funciones más importantes del sistema nervioso es procesar la información entrante de tal manera que *apropiado* se producirán respuestas mentales y motoras. Más del 99% de toda la información sensorial es descartada por el cerebro como irrelevante y sin importancia. Por ejemplo, normalmente uno no se da cuenta de las partes del cuerpo que están en contacto con la ropa, así como de la presión del asiento cuando está sentado. Del mismo modo, la atención se dirige solo a un objeto ocasional en el campo de visión de uno, e incluso el ruido perpetuo de nuestro entorno generalmente se relega al subconsciente.

Sin embargo, cuando la información sensorial importante excita la mente, se canaliza inmediatamente hacia las regiones integradoras y motoras adecuadas del cerebro para provocar las respuestas deseadas. Esta canalización y procesamiento de información se llama el *función integradora* del sistema nervioso. Por lo tanto, si una persona coloca una mano sobre una estufa caliente, la respuesta instantánea deseada es levantar la mano. Siguen otras respuestas asociadas, como alejar todo el cuerpo de la estufa y tal vez incluso gritar de dolor.

EL PAPEL DE LAS SINAPSIS EN EL PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

La sinapsis es el punto de unión de una neurona a la siguiente. Más adelante en este capítulo, discutiremos los detalles de la función sináptica. Sin embargo, es importante señalar aquí que las sinapsis determinan las direcciones en las que las señales nerviosas se propagarán a través del sistema nervioso. Algunas sinapsis transmiten señales de una neurona a la siguiente con facilidad, mientras que otras transmiten señales solo con dificultad. También, *facilitador* y *inhibitorio* las señales de otras áreas del sistema nervioso pueden controlar la transmisión sináptica, a veces abriendo las sinapsis para la transmisión y, en otras ocasiones, cerrándolas. Además, algunas neuronas postsinápticas responden con una gran cantidad de impulsos de salida y otras responden con solo unos pocos. Por lo tanto, las sinapsis realizan una acción selectiva, a menudo bloqueando las señales débiles mientras permiten que pasen las señales fuertes pero, en otras ocasiones, seleccionando y amplificando ciertas señales débiles y, a menudo, canalizando estas señales en muchas direcciones en lugar de en una sola dirección.

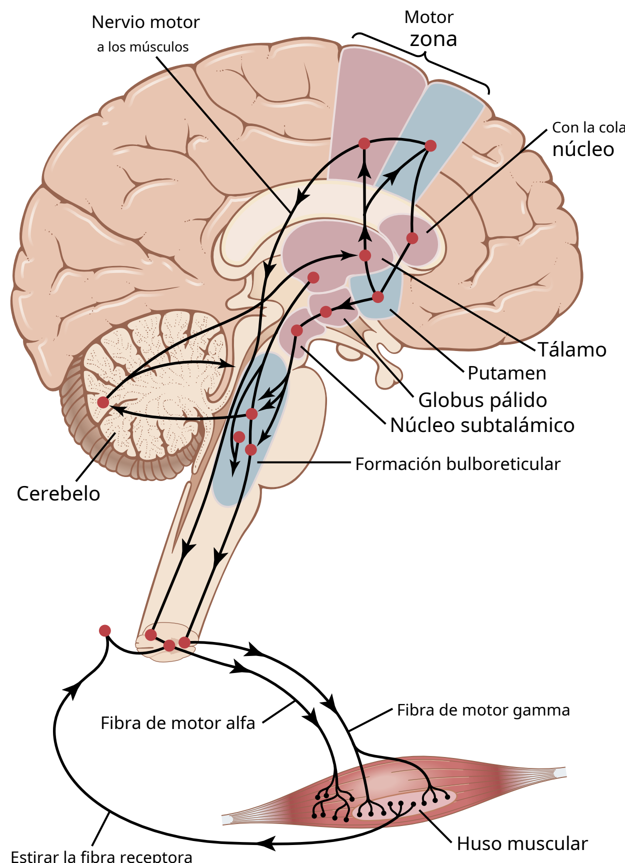


Figura 46-3. Eje del nervio motor esquelético del sistema nervioso.

ALMACENAMIENTO DE INFORMACIÓN: MEMORIA

Solo una pequeña fracción de incluso la información sensorial más importante suele causar una respuesta motora inmediata. Sin embargo, gran parte de la información se almacena para el control futuro de las actividades motoras y para su uso en los procesos de pensamiento. La mayor parte del almacenamiento ocurre en el*corteza cerebral*, pero incluso las regiones basales del cerebro y la médula espinal pueden almacenar pequeñas cantidades de información.

El almacenamiento de información es el proceso que llamamos *memoria*, que también es función de las sinapsis. Cada vez que ciertos tipos de señales sensoriales pasan a través de secuencias de sinapsis, estas sinapsis se vuelven más capaces de transmitir el mismo tipo de señal la próxima vez, un proceso llamado*facilitación.* Después de que las señales sensoriales han pasado a través de las sinapsis un gran número de veces, las sinapsis se facilitan tanto que las señales generadas dentro del cerebro mismo también pueden causar la transmisión de impulsos a través de las mismas secuencias de sinapsis, incluso cuando la entrada sensorial no está excitada. Este proceso le da a la persona la percepción de experimentar las sensaciones originales, aunque las percepciones son solo recuerdos de las sensaciones.

Los mecanismos precisos por los cuales se produce la facilitación a largo plazo de las sinapsis en el proceso de la memoria son aún inciertos, pero lo que se sabe acerca de este y otros detalles del proceso de la memoria sensorial se discute en Capítulo 58.

Una vez que los recuerdos se han almacenado en el sistema nervioso, se convierten en parte del mecanismo de procesamiento del cerebro para el "pensamiento" futuro. Es decir, los procesos de pensamiento del cerebro comparan nuevas experiencias sensoriales con recuerdos almacenados; los recuerdos luego ayudan a seleccionar la nueva información sensorial importante y la canalizan hacia áreas de almacenamiento de memoria apropiadas para uso futuro o hacia áreas motoras para causar respuestas corporales inmediatas.

PRINCIPALES NIVELES DE FUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El sistema nervioso humano ha heredado capacidades funcionales especiales de cada etapa del desarrollo evolutivo humano. A partir de esta herencia, tres niveles principales del sistema nervioso central tienen características funcionales específicas: (1) el*nivel de la médula espinal;* (2) el *cerebro inferior* o *nivel subcortical;* y (3) el *cerebro superior* o *nivel cortical.*

NIVEL DE LA MÉDULA ESPINAL

A menudo pensamos que la médula espinal es solo un conducto para las señales desde la periferia del cuerpo al cerebro o en la dirección opuesta del cerebro de regreso al cuerpo. Esta suposición está lejos de la verdad. Incluso después de que se ha cortado la médula espinal en la región superior del cuello, todavía ocurren muchas funciones de la médula espinal altamente organizadas. Por ejemplo, los circuitos neuronales en el cordón pueden causar (1) movimientos de caminar; (2) reflejos que alejan partes del cuerpo de los objetos dolorosos; (3) reflejos que endurecen las piernas para soportar el cuerpo contra la gravedad; y (4) reflejos que controlan los vasos sanguíneos locales, los movimientos gastrointestinales o la excreción urinaria. De hecho, los niveles superiores del sistema nervioso a menudo no operan enviando señales directamente a la periferia del cuerpo, sino enviando señales a los centros de control del cordón.

NIVEL CEREBRAL INFERIOR O SUBCÓRTICO

Muchas, si no la mayoría, de lo que llamamos actividades subconscientes del cuerpo se controlan en las áreas inferiores del cerebro, es decir, en la médula, la protuberancia, el mesencéfalo, el hipotálamo, el tálamo, el cerebelo y los ganglios basales. Por ejemplo, el control subconsciente de la presión arterial y la respiración se logra principalmente en la médula y la protuberancia. El control del equilibrio es una función combinada de las porciones más antiguas del cerebelo y la sustancia reticular de la médula, la protuberancia y el mesencéfalo. Los reflejos de alimentación, como la salivación y lamer los labios en respuesta al sabor de la comida, están controlados por áreas de la médula, la protuberancia, el mesencéfalo, la amígdala y el hipotálamo. Además, muchos patrones emocionales, como la ira, la excitación, la respuesta sexual, la reacción al dolor y la reacción al placer,

NIVEL CEREBRAL O CORTICAL SUPERIOR

Después del relato anterior de las muchas funciones del sistema nervioso que ocurren en el cordón y en los niveles inferiores del cerebro, uno puede preguntarse: "¿Qué le queda por hacer a la corteza cerebral?" La respuesta a esta pregunta es compleja, pero comienza con el hecho de que la corteza cerebral es un almacén de memoria extremadamente grande. La corteza nunca funciona sola, sino siempre en asociación con los centros inferiores del sistema nervioso.

Sin la corteza cerebral, las funciones de los centros cerebrales inferiores suelen ser imprecisas. El vasto depósito de información cortical suele convertir estas funciones en operaciones determinantes y precisas.

Finalmente, la corteza cerebral es esencial para la mayoría de nuestros procesos de pensamiento, pero no puede funcionar por sí sola. De hecho, son los centros inferiores del cerebro, no la corteza, los que inician *desvelo* en la corteza cerebral, abriendo así su banco de recuerdos a la maquinaria pensante del cerebro. Por lo tanto, cada porción del sistema nervioso realiza funciones específicas, pero es la corteza la que abre un mundo de información almacenada para que la utilice la mente.

COMPARACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CON UNA COMPUTADORA

Es evidente que las computadoras tienen muchas características en común con el sistema nervioso. Primero, todas las computadoras tienen circuitos de entrada que se pueden comparar con la porción sensorial del sistema nervioso, así como circuitos de salida que son análogos a la porción motora del sistema nervioso.

En computadoras simples, las señales de salida son controladas directamente por las señales de entrada, operando de una manera similar a la de los reflejos simples de la médula espinal. En computadoras más complejas, la salida está determinada por señales de entrada y por información que ya ha sido almacenada en la memoria de la computadora, que es análoga a los mecanismos de procesamiento y reflejos más complejos del sistema nervioso superior humano. Además, a medida que las computadoras se vuelven aún más complejas, es necesario agregar otra unidad, llamada *unidad Central de procesamiento*, que determina la secuencia de todas las operaciones. Esta unidad es análoga a los mecanismos de control en el cerebro que dirigen la atención de una persona primero a un pensamiento o sensación o actividad motora, luego a otro, y así sucesivamente, hasta que tienen lugar secuencias complejas de pensamiento o acción.

Figura 46-4. es un diagrama de bloques simple de una computadora. Incluso un estudio rápido de este diagrama demuestra su similitud con el sistema nervioso. El hecho de que los componentes básicos de la computadora de propósito general sean análogos a los del sistema nervioso humano demuestra que el cerebro tiene muchas características de una computadora, recolectando continuamente información sensorial y usándola, junto con la información almacenada, para calcular el curso diario de actividad corporal.

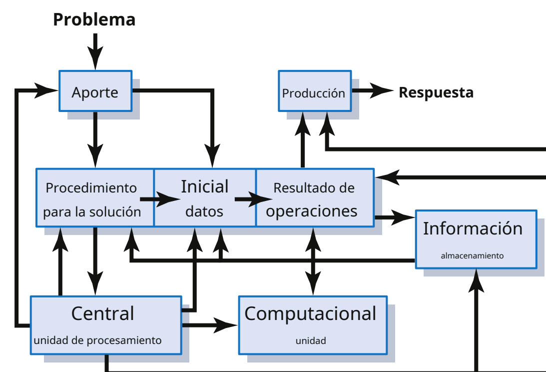


Figura 46-4. Diagrama de bloques de una computadora de uso general que muestra los componentes básicos y sus interrelaciones.

Sinapsis del sistema nervioso central

La información se transmite en el sistema nervioso central principalmente en forma de potenciales de acción nerviosos, llamados *los impulsos nerviosos*, a través de una sucesión de neuronas, una tras otra. Sin embargo, cada impulso (1) puede bloquearse en su transmisión de una neurona a la siguiente; (2) puede cambiarse de un solo impulso a impulsos repetitivos; o (3) puede estar integrado con impulsos de otras neuronas para causar patrones de impulsos muy intrincados en neuronas sucesivas. Todas estas funciones se pueden clasificar como *funciones sinápticas de las neuronas.*

TIPOS DE SINAPSIS: QUÍMICAS Y ELÉCTRICAS

Hay dos tipos principales de sinapsis (**Figura 46-5.**) - (1) *químico* y 2) *eléctrico.*

La mayoría de las sinapsis utilizadas para la transmisión de señales en el sistema nervioso central del ser humano son *sinapsis químicas.* En estas sinapsis, la primera neurona secreta en la sinapsis de su terminación nerviosa una sustancia química llamada *neurotransmisor* (a menudo llamado un *sustancia transmisora*), y este transmisor a su vez actúa sobre las proteínas receptoras en la membrana de la siguiente neurona para excitar a la neurona, inhibirla o modificar su sensibilidad de alguna otra manera (Video 46-1). Hasta ahora se han descubierto más de 50 neurotransmisores importantes. Algunos de los más conocidos son acetilcolina, norepinefrina, epinefrina, histamina, ácido gamma-aminobutírico (GABA), glicina, serotonina y glutamato.

En *sinapsis eléctricas*, los citoplasmas de las células adyacentes están conectados directamente por grupos de canales iónicos llamados *uniones gap* que permiten el libre movimiento de iones desde el interior de una celda al interior de la siguiente celda. Tales uniones se discutieron en Capítulo 4, y es a través de uniones gap y otras uniones similares que los potenciales de acción se transmiten de una fibra de músculo liso a la siguiente en el músculo liso visceral (Capítulo 8) y de una célula del músculo cardíaco a la siguiente en el músculo cardíaco (Capítulo 9).

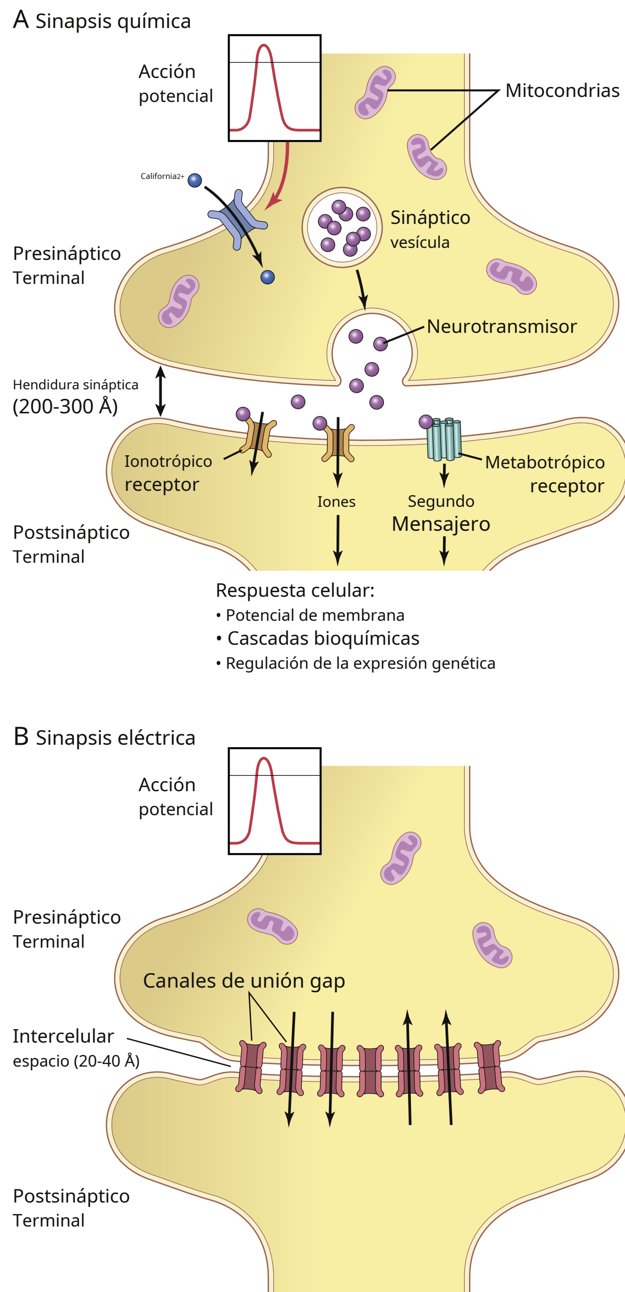


Figura 46-5. Anatomía fisiológica de **(A)** sinapsis química y **(B)** sinapsis eléctrica.

Aunque la mayoría de las sinapsis en el cerebro son químicas, las sinapsis eléctricas y químicas pueden coexistir e interactuar en el sistema nervioso central. La transmisión bidireccional de las sinapsis eléctricas les permite ayudar a coordinar las actividades de grandes grupos de neuronas interconectadas. Por ejemplo, las sinapsis eléctricas son útiles para detectar la coincidencia de despolarizaciones subumbrales simultáneas dentro de un grupo de neuronas interconectadas; esto permite una mayor sensibilidad neuronal y promueve la activación sincrónica de un grupo de neuronas interconectadas.

Conducción "unidireccional" en sinapsis químicas. Las sinapsis químicas tienen una característica sumamente importante: istic que los hace muy deseables para transmitir señales del sistema nervioso. Esta característica es que siempre transmiten las señales en una dirección, es decir, desde la neurona que secreta el neurotransmisor, llamada *neurona presináptica*, a la neurona sobre la que actúa el transmisor, llamada *neurona postsináptica*. Este fenómeno es el *principio de conducción unidireccional* en las sinapsis químicas, y es diferente de la conducción a través de las sinapsis eléctricas, que a menudo transmiten señales en cualquier dirección.

Un mecanismo de conducción unidireccional permite que las señales se dirijan hacia objetivos específicos. De hecho, es esta transmisión específica de señales a áreas discretas y altamente enfocadas tanto dentro del sistema nervioso como en las terminales de los nervios periféricos lo que permite al sistema nervioso realizar sus innumerables funciones de sensación, control motor, memoria y muchas otras funciones. .

Anatomía fisiológica de la sinapsis

Figura 46-6. muestra un típico *neurona motora anterior* en el cuerno anterior de la médula espinal. Se compone de tres partes principales: el*soma*, que es el cuerpo principal de la neurona, un solo *axon*, que se extiende desde el soma hasta un nervio periférico que sale de la médula espinal, y *dendritas* , que son un gran número de proyecciones ramificadas del soma que se extienden hasta 1 milímetro en las áreas circundantes del cordón.

Hasta 10,000 a 200,000 perillas sinápticas de minutos llamadas *terminales presinápticas* se encuentran en las superficies de las dendritas y el soma de la neurona motora, con aproximadamente del 80% al 95% de ellas en las dendritas y solo del 5% al 20% en el soma. Estas terminales presinápticas son los extremos de las fibrillas nerviosas que se originan en muchas otras neuronas. Muchas de estas terminales presinápticas son*excitador*—Es decir, segregan un neurotransmisor que excita la neurona postsináptica. Sin embargo, otras terminales presinápticas son *inhibitorio*—Es decir, segregan un neurotransmisor que inhibe la neurona postsináptica.

Las neuronas de otras partes del cordón y el cerebro se diferencian de la motoneurona anterior en (1) el tamaño del cuerpo celular; (2) la longitud, el tamaño y el número de dendritas, que varían en longitud desde casi cero hasta muchos centímetros; (3) la longitud y el tamaño del axón; y (4) el número de terminales presinápticas, que puede variar desde unas pocas hasta 200.000. Estas diferencias hacen que las neuronas en varias partes del sistema nervioso reaccionen de manera diferente a las señales sinápticas entrantes y, por lo tanto, realicen muchas funciones diferentes.

Terminales presinápticos. Los estudios con microscopio electrónico de las terminales presinápticas muestran que tienen formas anatómicas variadas, pero la mayoría de ellas se asemejan a pequeñas protuberancias redondas u ovaladas y, por lo tanto, a veces se las llama *perillas terminales, boutons, extremos de los pies,* o *botones sinápticos.*

Figura 46-5.*A* ilustra la estructura básica de una sinapsis química, mostrando una sola terminal presináptica en el

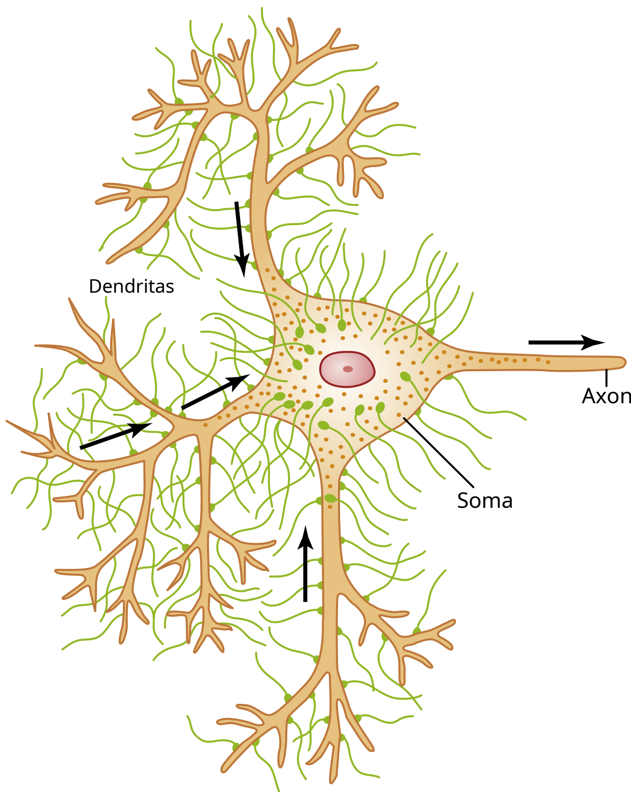


Figura 46-6. Neurona motora anterior típica que muestra terminales presinápticas en el soma neuronal y las dendritas. Tenga en cuenta también el axón único.

superficie de la membrana de una neurona postsináptica. La terminal presináptica está separada del soma neuronal postsináptico por un *hendidura sináptica* generalmente de 200 a 300 angstroms (Å) de ancho. El terminal tiene dos estructuras internas importantes para la función excitadora o inhibidora de la sinapsis: el *vesículas transmisoras* y el *mitocondrias.* Las vesículas transmisoras contienen el *neurotransmisor* que cuando se libera en la hendidura sináptica, *excita* o *inhibe* la neurona postsináptica. Excita la neurona postsináptica si la membrana neuronal contiene *receptores excitadores*, e inhibe la neurona si la membrana contiene *receptores inhibidores.* Las mitocondrias proporcionan trifosfato de adenosina (ATP), que a su vez suministra la energía para sintetizar nuevas sustancias transmisoras.

Cuando un potencial de acción se extiende sobre una terminal presináptica, la despolarización de su membrana hace que una pequeña cantidad de vesículas se vacíen en la hendidura. El transmisor liberado a su vez se une a un receptor en la membrana neuronal postsináptica, provocando un cambio inmediato en sus características de permeabilidad y conduciendo a la excitación o inhibición de la neurona postsináptica, dependiendo de las características del receptor neuronal.

Liberación del transmisor desde terminales presinápticos: función de los iones de calcio

La membrana de la terminal presináptica se llama *membrana presináptica.* Contiene gran cantidad de *canales de calcio dependientes de voltaje.* Cuando un potencial de acción despolariza la membrana presináptica, estos canales de calcio se abren y permiten que una gran cantidad de iones de calcio fluyan hacia la terminal (**Figura 46-5.*A***). La cantidad de neurotransmisor que luego se libera desde la terminal hacia la hendidura sináptica está directamente relacionada con la cantidad de iones de calcio que ingresan (Video 46-2). Se desconoce el mecanismo preciso por el cual los iones de calcio causan esta liberación, pero se cree que es el siguiente.

Cuando los iones de calcio ingresan a la terminal presináptica, se unen con moléculas proteicas especiales en la superficie interna de la membrana presináptica, llamada *sitios de lanzamiento.*
Esta unión, a su vez, hace que los sitios de liberación se abran a través de la membrana, lo que permite que algunas vesículas transmisoras liberen su transmisor en la hendidura después de cada potencial de acción individual. En el caso de las vesículas que almacenan el neurotransmisor acetilcolina, en cada vesícula están presentes entre 2.000 y 10.000 moléculas de acetilcolina, y hay suficientes vesículas en la terminal presináptica para transmitir desde unos pocos cientos hasta más de 10.000 potenciales de acción.

Acciones del transmisor en las neuronas postsinápticas: función de las proteínas receptoras

La membrana de la neurona postsináptica contiene un gran número de *proteínas receptoras*, también se muestra en **Figura 46-5.*A***. Las moléculas de estos receptores tienen dos componentes importantes: (1) una *componente vinculante* que sobresale de la membrana hacia la hendidura sináptica, donde se une al neurotransmisor procedente de la terminal presináptica; y (2) un *componente intracelular* que atraviesa la membrana postsináptica hasta el interior de la neurona postsináptica.

La activación del receptor controla la apertura de los canales iónicos en la célula postsináptica de una de dos formas: (1) por *canalización directa de canales iónicos* y permitir el paso de tipos específicos de iones a través de la membrana; o (2) activando un *"Segundo mensajero"* que no es un canal iónico, sino que es una molécula que sobresale en el citoplasma celular y activa una o más sustancias dentro de la neurona postsináptica. Estos segundos mensajeros aumentan o disminuyen funciones celulares específicas.

Los receptores de neurotransmisores que abren directamente los canales iónicos a menudo se denominan *receptores ionotrópicos,* mientras que los que actúan a través de sistemas de segundos mensajeros se denominan *receptores metabotrópicos*.

Canales de iones. Los canales iónicos de la membrana neuronal postsináptica suelen ser de dos tipos: (1) *canales de cationes*, que generalmente permiten el paso de los iones de sodio cuando se abren, pero a veces también permiten el paso de los iones de potasio y / o calcio; y 2) *canales de aniones*, que principalmente permiten el paso de los iones cloruro pero también permiten el paso de pequeñas cantidades de otros aniones. Como se discutió en Capítulo 4, estos canales iónicos son altamente selectivos para el transporte de uno o más iones específicos. Esta selectividad depende de su diámetro, forma y las cargas eléctricas y enlaces químicos a lo largo de sus superficies internas.

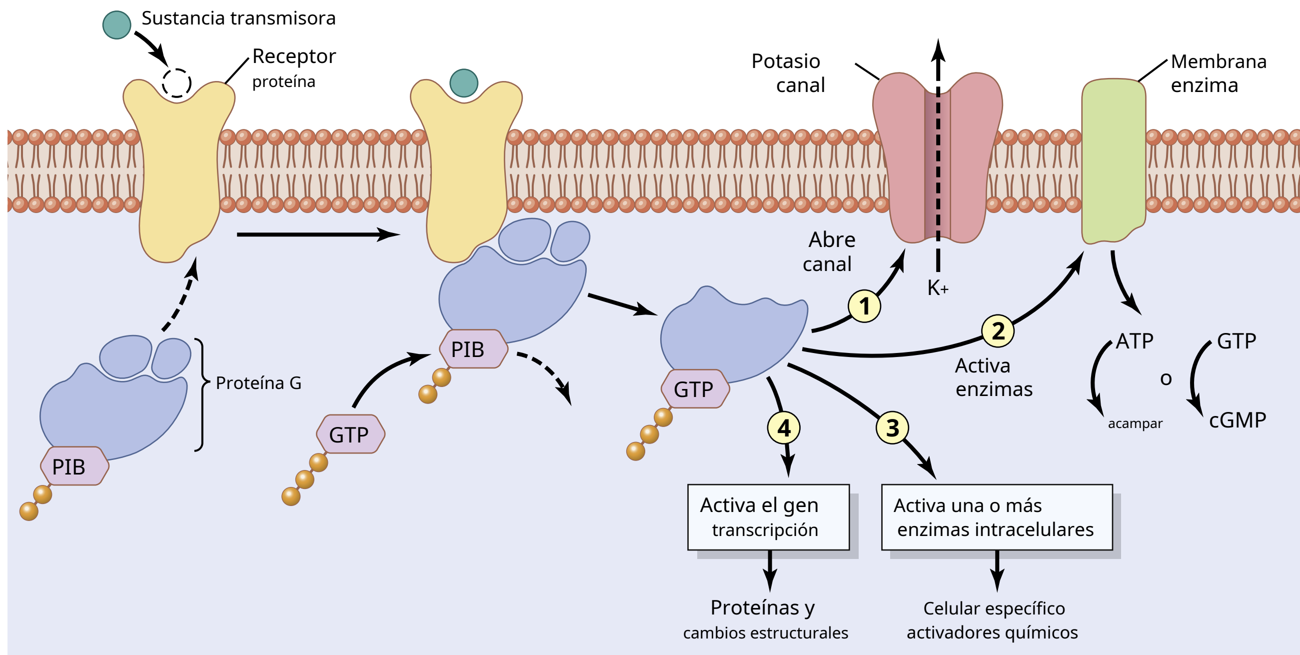


Figura 46-7. El segundo sistema mensajero mediante el cual una sustancia transmisora de una neurona inicial puede activar una segunda neurona provocando primero un cambio transformacional en el receptor que libera la subunidad alfa (α) activada de la proteína G en el citoplasma de la segunda neurona. Se muestran cuatro posibles efectos posteriores de la proteína G, incluidos los siguientes: 1, abrir un canal iónico en la membrana de la segunda neurona; 2, activando un sistema enzimático en la membrana de la neurona; 3, activación de un sistema enzimático intracelular; y / o 4, provocando la transcripción génica en la segunda neurona. El retorno de la proteína G al estado inactivo ocurre cuando el trifosfato de guanosina (GTP) unido a la subunidad α se hidroliza a difosfato de guanosina (GDP), y las subunidades β y γ se vuelven a unir a la subunidad α.

los *canales de cationes* que conducen los iones de sodio están revestidos de cargas negativas. Estas cargas atraen los iones de sodio cargados positivamente al canal cuando el diámetro del canal aumenta a un tamaño mayor que el del ión de sodio hidratado. Sin embargo, estas mismas cargas negativas *repeler los iones de cloruro* y *otros aniones* y evitar su paso.

Para el *canales de aniones*, cuando el diámetro del canal Los éteres se vuelven lo suficientemente grandes, los iones de cloruro pasan a los canales y pasan al lado opuesto, mientras que los cationes de sodio, potasio y calcio se bloquean, principalmente porque sus iones hidratados son demasiado grandes para pasar.

Más adelante aprenderemos que cuando los canales de cationes se abren y permiten la entrada de iones de sodio cargados positivamente, las cargas eléctricas positivas de los iones de sodio a su vez excitarán esta neurona. Por lo tanto, un neurotransmisor que abre canales de cationes se llama *transmisor excitador.* Por el contrario, la apertura de los canales de aniones permite la entrada de cargas eléctricas negativas, lo que inhibe la neurona. Por tanto, los neurotransmisores que abren estos canales se denominan *transmisores inhibitorios.*

Cuando un neurotransmisor activa un canal de iones, el canal generalmente se abre en una fracción de milisegundo; cuando la sustancia transmisora ya no está presente, el canal se cierra con la misma rapidez. La apertura y el cierre de los canales iónicos proporcionan un medio para un control muy rápido de las neuronas postsinápticas.

Sistema de "segundo mensajero" en la neurona postsináptica. Muchas funciones del sistema nervioso, por ejemplo, el proceso de la memoria, requieren cambios prolongados en las neuronas durante segundos o meses después de que desaparece la sustancia transmisora inicial. Los canales iónicos no son adecuados para provocar cambios neuronales postsinápticos prolongados porque estos canales se cierran en milisegundos después de que la sustancia transmisora ya no está presente. Sin embargo, en muchos casos, la excitación o inhibición neuronal postsináptica prolongada se logra activando un sistema químico de segundo mensajero dentro de la célula neuronal postsináptica, y luego es el segundo mensajero el que causa el efecto prolongado.

Hay varios tipos de sistemas de segundo mensajero. Uno de los tipos más comunes utiliza un grupo de proteínas llamadas *Proteínas G.* **Figura 46-7.** muestra una proteína G del receptor de membrana. El complejo de proteína G inactiva está libre en el citosol y consta de difosfato de guanosina (GDP) más tres componentes: un componente alfa (α) que es el *activador* porción de la proteína G y componentes beta (β) y gamma (γ) que están unidos al componente alfa. Mientras el complejo de proteína G esté unido a GDP, permanece inactivo.

Cuando el receptor es activado por un neurotransmisor, siguiendo un impulso nervioso, el receptor sufre un cambio conformacional, exponiendo un sitio de unión para el complejo de proteína G, que luego se une a la porción del receptor que sobresale hacia el interior de la célula.

Este proceso permite que la subunidad α libere GDP y simultáneamente se una al trifosfato de guanosina (GTP) mientras se separa de las porciones β y γ del complejo. El complejo de α-GTP separado queda libre para moverse dentro del citoplasma de la célula y realizar una o más de varias funciones, dependiendo de la característica específica de cada tipo de neurona. Los siguientes cuatro cambios que pueden ocurrir se muestran en**Figura 46-7.**:

1. *Apertura de canales iónicos específicos a través de la membrana celular postsináptica.* En la parte superior derecha de la figura se muestra un canal de potasio que se abre en respuesta a la proteína G; este canal a menudo permanece abierto durante un tiempo prolongado, en contraste con el cierre rápido de los canales iónicos activados directamente que no utilizan el sistema de segundo mensajero.
2. *Activación de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) o monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) en la célula neuronal.* Recuerde que cAMP o cGMP pueden activar maquinaria metabólica altamente específica en la neurona y, por lo tanto, pueden iniciar cualquiera de los muchos resultados químicos, incluidos cambios a largo plazo en la estructura celular misma, que a su vez altera la excitabilidad a largo plazo de la neurona.
3. *Activación de una o más enzimas intracelulares.* La proteína G puede activar directamente una o más enzimas intracelulares. A su vez, las enzimas pueden provocar muchas funciones químicas específicas en la célula.
4. *Activación de la transcripción genética.* La activación de la transcripción de genes es uno de los efectos más importantes de la activación de los sistemas de segundos mensajeros porque la transcripción de genes puede provocar la formación de nuevas proteínas dentro de la neurona, cambiando así su maquinaria metabólica o su estructura. Es bien sabido que ocurren cambios estructurales de neuronas apropiadamente activadas, especialmente en procesos de memoria a largo

plazo. La inactivación de la proteína G ocurre cuando el GTP unido a la subunidad α se hidroliza a GDP. Esta acción hace que la subunidad α se libere de su proteína diana, inactivando así los sistemas de segundos mensajeros, y luego se combine nuevamente con las subunidades β y γ, devolviendo el complejo de proteína G a su estado inactivo.

Está claro que la activación de los sistemas de segundos mensajeros dentro de la neurona, ya sea del tipo de proteína G o de otros tipos, es extremadamente importante para cambiar las características de respuesta a largo plazo de diferentes vías neuronales. Volveremos sobre este tema con más detalle en Capítulo 58 cuando hablamos de las funciones de memoria del sistema nervioso.

Receptores excitadores o inhibidores en la membrana postsináptica

Al activarse, algunos receptores postsinápticos provocan la excitación de las neuronas postsinápticas y otros provocan inhibición. La importancia de tener tipos de receptores inhibidores y excitadores es que esta característica le da una dimensión adicional a la función nerviosa, permitiendo la contención de la acción y excitación nerviosas.

Los diferentes mecanismos moleculares y de membrana utilizados por los diferentes receptores para causar excitación o inhibición incluyen los siguientes.

Excitación.

1. *Apertura de canales de sodio para permitir grandes cantidades. de cargas eléctricas positivas para fluir hacia el interior de la célula postsináptica.* Esta acción eleva el potencial de membrana intracelular en la dirección positiva hacia el nivel umbral de excitación. Es el medio más utilizado para provocar excitación.
2. *Conducción deprimida a través de cloruro o potasio. canales o ambos.* Esta acción disminuye la difusión de iones de cloruro cargados negativamente hacia el interior de la neurona postsináptica o disminuye la difusión de iones de potasio cargados positivamente hacia el exterior. En cualquier caso, el efecto es hacer que el potencial de membrana interno sea más positivo de lo normal, lo cual es excitador.
3. *Varios cambios en el metabolismo interno de la neurona postsináptica para excitar la actividad celular.* o, en algunos casos, para aumentar el número de receptores de membrana excitadora o disminuir el número de receptores de membrana inhibitoria.

Inhibición.

1. *Apertura de canales de iones de cloruro a través de la membrana neuronal postsináptica.* Esta acción permite la difusión rápida de iones de cloruro cargados negativamente desde el exterior de la neurona postsináptica hacia el interior, llevando así las cargas negativas hacia el interior y aumentando la negatividad en el interior, que es inhibitoria.
2. *Aumento de la conductancia de iones de potasio fuera de la neurona.* Esta acción permite que los iones positivos se difundan al exterior, lo que provoca una mayor negatividad dentro de la neurona; esto es inhibitorio.
3. *Activación de enzimas receptoras.* Esto inhibe las funciones metabólicas celulares y aumenta el número de receptores sinápticos inhibidores o disminuye el número de receptores excitadores.

SUSTANCIAS QUÍMICAS QUE FUNCIONAN COMO TRANSMISORES SINÁPTICOS

Se ha probado o postulado que más de 50 sustancias químicas funcionan como transmisores sinápticos. Algunos de ellos se enumeran en**Tablas 46-1** y **46-2**, que proporcionan dos grupos de transmisores sinápticos. Un grupo comprende*Transmisores de molécula pequeña de acción rápida.* El otro está formado por una gran cantidad de *neuropéptidos* de tamaño molecular mucho mayor, que suelen actuar mucho más lentamente. Unos pocos *moléculas gaseosas*, como el óxido nítrico (NO), sulfuro de hidrógeno (H_2S) y monóxido de carbono (CO), también pueden servir como transmisores moduladores, aunque su función como verdaderos neurotransmisores aún no está claro.

Los transmisores de molécula pequeña que actúan rápidamente causan la mayoría de las respuestas agudas del sistema nervioso, como la transmisión de señales sensoriales al cerebro y al motor.

Tabla 46-1 Transmisores de pequeña molécula de acción rápida

Clase I
Acetilcolina
Clase II: Las Aminas
Noradrenalina
Epinefrina
Dopamina
Serotonina
Melatonina
Histamina
Clase III: Aminoácidos
Ácido gamma-aminobutírico
glicina
Glutamato
Aspartato
Clase IV
ATP
Ácido araquidónico
Óxido nítrico
Monóxido de carbono

Cuadro 46-2 Neuropéptidos, transmisores de acción lenta o factores de crecimiento

Hormonas liberadoras hipotalámicas
Hormona liberadora de tirotropina
Hormona liberadora de hormona luteinizante Somatostatina
(factor inhibidor de la hormona del crecimiento)
Péptidos hipofisarios
Hormona adrenocorticotrópica
β-endorfina
α-Hormona estimulante de los melanocitos
Prolactina
Hormona luteinizante
Tirotropina
Hormona de crecimiento
Vasopresina
Oxitocina
Péptidos que actúan sobre el intestino y el cerebro
Encefalina leucina
Encefalina metionina
Sustancia P
Gastrina
Colecistoquinina
Polipéptido intestinal vasoactivo Factor
de crecimiento nervioso
Factor neurotrópico derivado del cerebro
Neurotensina
Insulina
Glucagón
Péptidos de otros tejidos
Angiotensina II
Bradicinina
Carnosina
Péptidos del sueño
Calcitonina

señales de vuelta a los músculos. Los neuropéptidos, por el contrario, suelen causar acciones más prolongadas, como cambios a largo plazo en el número de receptores neuronales, apertura o cierre a largo plazo de ciertos canales iónicos y posiblemente incluso cambios a largo plazo en el número de sinapsis o tamaños de sinapsis. .

Transmisores de pequeña molécula de acción rápida

En la mayoría de los casos, los tipos de transmisores de moléculas pequeñas se sintetizan en el citosol de la terminal presináptica y se absorben mediante el transporte activo hacia las numerosas vesículas transmisoras de la terminal. Luego, cada vez que un potencial de acción alcanza la terminal presináptica, algunas vesículas liberan su transmisor a la vez en la hendidura sináptica. Esta acción generalmente ocurre dentro de un milisegundo o menos por el mecanismo descrito anteriormente. La acción subsiguiente del transmisor de molécula pequeña sobre los receptores de membrana de la neurona postsináptica generalmente también ocurre dentro de otro milisegundo o menos. Muy a menudo, el efecto es aumentar o disminuir la conductancia a través de los canales iónicos; un ejemplo es aumentar la conductancia de sodio, que causa excitación, o aumentar la conductancia de potasio o cloruro, que causa inhibición.

Reciclaje de vesículas de tipos de moléculas pequeñas. Las vesículas que almacenan y liberan transmisores de moléculas pequeñas se reciclan continuamente y se usan una y otra vez. Después de que se fusionan con la membrana sináptica y se abren para liberar sus transmisores, la membrana de la vesícula al principio simplemente se convierte en parte de la membrana sináptica. Sin embargo, en cuestión de segundos o minutos, la porción de vesícula de la membrana se invagina de nuevo al interior de la terminal presináptica y se pellizca para formar una nueva vesícula. La nueva membrana vesicular todavía contiene proteínas enzimáticas apropiadas o proteínas de transporte necesarias para sintetizar y / o concentrar nuevas sustancias transmisoras dentro de la vesícula.

La acetilcolina es un transmisor típico de moléculas pequeñas que obedece a los principios de síntesis y liberación, como se indicó anteriormente. Esta sustancia transmisora se sintetiza en el terminal presináptico a partir de acetil coenzima A y colina en presencia de la enzima.*colina acetiltransferasa*. Luego se transporta a sus vesículas específicas. Cuando las vesículas luego liberan acetilcolina en la hendidura sináptica durante la transmisión de señales neuronales sinápticas, la acetilcolina se divide rápidamente nuevamente en acetato y colina por la enzima *colinesterasa*, que está presente en el retículo de proteoglicanos que llena el espacio de la hendidura sináptica. Luego, una vez más, dentro de la terminal presináptica, las vesículas se reciclan y la colina se transporta activamente de regreso a la terminal para ser utilizada nuevamente para la síntesis de nueva acetilcolina.

Características de algunos importantes transmisores de moléculas pequeñas. *Acetilcolina* es secretada por neuronas en muchas áreas del sistema nervioso, pero específicamente por (1) las terminales de las grandes células piramidales de la corteza motora; (2) varios tipos diferentes de neuronas en los ganglios basales; (3) neuronas motoras que inervan los músculos esqueléticos; (4) neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo; (5) neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático; y (6) algunas de las neuronas posganglionares del sistema nervioso simpático. En la mayoría de los casos, la acetilcolina tiene un efecto excitador; sin embargo, se sabe que tiene efectos inhibidores en algunas terminaciones nerviosas parasimpáticas periféricas, como la inhibición del corazón por los nervios vagos.

Noradrenalina es secretada por las terminales de muchas neuronas cuyos cuerpos celulares se encuentran en el tallo cerebral y el hipotálamo. Específicamente, las neuronas secretoras de norepinefrina ubicadas en el *locus ceruleus* en la protuberancia envían fibras nerviosas a áreas extensas del cerebro para ayudar a controlar la actividad general y el estado de ánimo de la mente, como aumentar el nivel de vigilia. En la mayoría de estas áreas, la noradrenalina probablemente activa los receptores excitadores, pero en algunas áreas activa los receptores inhibidores. La noradrenalina también es secretada por la mayoría de las neuronas posganglionares del sistema nervioso simpático, donde excita algunos órganos pero inhibe otros.

Dopamina es secretada por neuronas que se originan en la sustancia negra. La terminación de estas neuronas se encuentra principalmente en la región estriatal de los ganglios basales. El efecto de la dopamina suele ser inhibidor.

Glicina se secreta principalmente en las sinapsis de la médula espinal. Se cree que siempre actúa como transmisor inhibitorio.

Ácido gamma-aminobutírico (GABA) es secretado por terminales nerviosas en la médula espinal, cerebelo, ganglios basales y muchas áreas de la corteza. Es el neurotransmisor inhibidor principal del sistema nervioso central del adulto. Sin embargo, en las primeras etapas del desarrollo del cerebro, incluido el período embrionario y la primera semana de vida posnatal, se cree que el GABA actúa como un neurotransmisor excitador.

Glutamato es secretada por las terminales presinápticas en muchas de las vías sensoriales que ingresan al sistema nervioso central, así como en muchas áreas de la corteza cerebral. Probablemente siempre cause excitación.

Serotonina es secretada por núcleos que se originan en el rafe medio del tronco encefálico y se proyectan a muchas áreas del encéfalo y la médula espinal, especialmente a los cuernos dorsales de la médula espinal y el hipotálamo. La serotonina actúa como inhibidor de las vías del dolor en el cordón; Se cree que una acción inhibidora en las regiones superiores del sistema nervioso ayuda a controlar el estado de ánimo de la persona, tal vez incluso a provocar el sueño.

Óxido nítrico es producido por terminales nerviosas en áreas del cerebro responsables del comportamiento y la memoria a largo plazo. Por lo tanto, este transmisor gaseoso podría explicar en el futuro algunas funciones de comportamiento y memoria que hasta ahora han desafiado la comprensión. El óxido nítrico es diferente de otros transmisores de moléculas pequeñas en su mecanismo de formación en la terminal presináptica y en sus acciones sobre la neurona postsináptica. No se preforma ni se almacena en vesículas en la terminal presináptica, como otros transmisores. En cambio, se sintetiza casi instantáneamente según sea necesario y luego se difunde fuera de las terminales presinápticas durante un período de segundos en lugar de liberarse en paquetes vesiculares. A continuación, se difunde en las neuronas postsinápticas cercanas. En la neurona postsináptica, por lo general no altera mucho el potencial de membrana, sino que cambia las funciones metabólicas intracelulares que modifican la excitabilidad neuronal durante segundos, minutos o quizás incluso más.

Neuropéptidos

Los neuropéptidos se sintetizan de manera diferente y tienen acciones que suelen ser lentas y de otras formas diferentes a las de los transmisores de moléculas pequeñas. Los neuropéptidos no se sintetizan en el citosol de las terminales presinápticas. En cambio, los ribosomas en el cuerpo celular neuronal sintetizan como partes integrales de moléculas de proteínas grandes.

Las moléculas de proteína luego ingresan a los espacios dentro del retículo endoplásmico del cuerpo celular y posteriormente al interior del aparato de Golgi, donde ocurren dos cambios. Primero, la proteína formadora de neuropéptidos se divide enzimáticamente en fragmentos más pequeños, algunos de los cuales son el neuropéptido en sí o un precursor del mismo. En segundo lugar, el aparato de Golgi empaqueta el neuropéptido en diminutas vesículas transmisoras que se liberan en el citoplasma. Luego, las vesículas transmisoras son transportadas hasta las puntas de las fibras nerviosas por *transmisión axonal* del citoplasma del axón, viajando a una velocidad lenta de sólo unos pocos centímetros por día. Finalmente, estas vesículas liberan su transmisor en las terminales neuronales en respuesta a los potenciales de acción de la misma manera que para los transmisores de moléculas pequeñas. Sin embargo, la vesícula se autoliza y no se reutiliza.

Debido a este laborioso método de formación de neuropéptidos, generalmente se liberan cantidades mucho más pequeñas de neuropéptidos que los transmisores de moléculas pequeñas. Esta diferencia se compensa en parte por el hecho de que los neuropéptidos son generalmente mil o más veces más potentes que los transmisores de moléculas pequeñas. Otra característica importante de los neuropéptidos es que a menudo provocan acciones mucho más prolongadas. Algunas de estas acciones incluyen cierre prolongado de los canales de calcio, cambios prolongados en la maquinaria metabólica de las células, cambios prolongados en la activación o desactivación de genes específicos en el núcleo celular y / o alteraciones prolongadas en el número de receptores excitadores o inhibidores. Algunos de estos efectos duran días, pero otros pueden durar meses o años.

Los transmisores de neuropéptidos y moléculas pequeñas pueden coexistir en las mismas neuronas. Transmisores de neuropéptidos de acción lenta y moléculas pequeñas de acción rápida

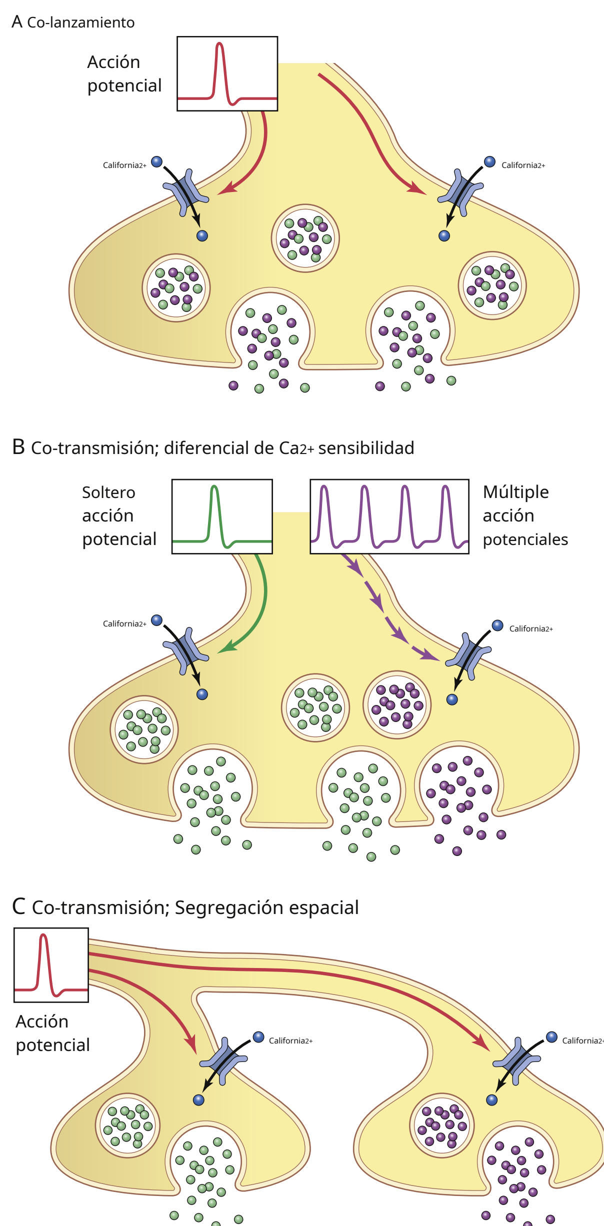


Figura 46-8. Co-liberación de neurotransmisores y co-transmisión de señales neuronales. **A,** Con co-lanzamiento, ambos transmisores (*verde* y *púrpura*) se almacenan en el mismo conjunto de vesículas sinápticas y se liberan juntas cuando un potencial de acción alcanza la terminal presináptica. **B,** Con la co-transmisión, los transmisores se almacenan en diferentes poblaciones de vesículas sinápticas con liberación diferencial mediada por diferentes iones de calcio (Ca^{2+}) sensibilidades; un solo potencial de acción podría liberar un conjunto de vesículas (*verde*), mientras que se pueden requerir múltiples potenciales de acción para liberar ambos conjuntos de vesículas (*verde* y *púrpura*). C, la co-transmisión también puede depender de la segregación espacial de las poblaciones de vesículas a diferentes botones, lo que permite que se transmita información uniforme a diferentes objetivos postsinápticos.

los transmisores a menudo se almacenan y liberan de las mismas neuronas. En algunos casos, dos o más de estos transmisores son *co-localizado* en las mismas vesículas sinápticas y son *co-lanzado* cuando un potencial de acción alcanza la terminal presináptica (**Figura 46-8.*A***). En otros casos, estos transmisores pueden estar localizados en diferentes poblaciones de vesículas sinápticas de la misma neurona y contribuyen a *cotransmisión* de señales a una neurona postsináptica. Además, su liberación puede estar regulada diferencialmente debido a diferentes sensibilidades a los iones calcio (**Figura 46-8.*B***) o segregación espacial de las vesículas en diferentes botones (**Figura 46-8.*C***).

La co-liberación de transmisores y la co-transmisión de señales tienen obviamente importantes implicaciones funcionales. Cada transmisor diferente liberado de la misma neurona presináptica tiene sus propios receptores específicos y puede tener influencias inhibidoras o excitadoras sobre la diana postsináptica. Diferentes neuronas pueden liberar diferentes combinaciones de transmisores de acción rápida que activan directamente receptores postsinápticos, así como transmisores de acción lenta que requieren la activación de cascadas de segundos mensajeros y cambios postsinápticos en la expresión génica.

Un ejemplo de liberación conjunta de dos transmisores de moléculas pequeñas se encuentra en el núcleo del rafe, ubicado en el tronco del encéfalo. Estas neuronas proporcionan inervación a varias regiones del cerebro, pueden co-liberar serotonina y glutamato y desempeñan un papel importante en el ciclo del sueño y la vigilia (véanse los capítulos 59 y 60).

EVENTOS ELÉCTRICOS DURANTE LA EXCITACIÓN NEURONAL

Los eventos eléctricos en la excitación neuronal se han estudiado especialmente en las neuronas motoras grandes de los cuernos anteriores de la médula espinal. Por lo tanto, los eventos descritos en las siguientes secciones pertenecen esencialmente a estas neuronas. Excepto por las diferencias cuantitativas, también se aplican a la mayoría de las otras neuronas del sistema nervioso.

Potencial de membrana en reposo del soma neuronal.

Figura 46-9. muestra el soma de una neurona motora espinal, lo que indica una *potencial de membrana en reposo* de aproximadamente -65 milivoltios (mV). Este potencial de membrana en reposo es algo menos negativo que el que se encuentra en las fibras nerviosas periféricas grandes y en las fibras del músculo esquelético; el voltaje más bajo es importante porque permite un control tanto positivo como negativo del grado de excitabilidad de la neurona. Es decir, disminuir el voltaje a un valor menos negativo hace que la membrana de la neurona sea más excitable, mientras que aumentar este voltaje a un valor más negativo hace que la neurona sea menos excitable. Este mecanismo es la base de los dos modos de funcionamiento de la neurona — excitación o inhibición— como se explica en las siguientes secciones.

Diferencias de concentración de iones a través de la membrana neuronal de Somal. Figura 46-9. también muestra las diferencias de concentración a través de la membrana somal neuronal de los tres iones que son más importantes para la función neuronal: iones sodio, iones potasio e iones cloruro. En la parte superior de esta figura, el*concentración de iones de sodio* se muestra que es *alto en el líquido extracelular* (142 mEq / L) pero *bajo dentro de la neurona* (14 mEq / L). Este gradiente de concentración de sodio es causado por una fuerte

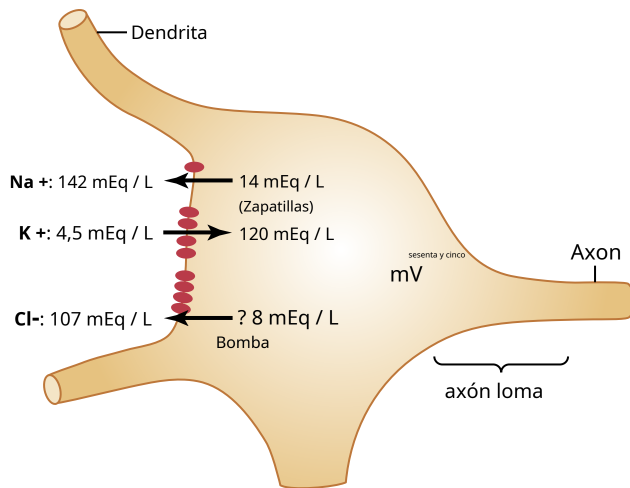


Figura 46-9. Distribución de iones de sodio, potasio y cloruro a través de la membrana somal neuronal; origen del potencial de membrana intrasomal.

bomba de sodio de membrana somal que continuamente bombea sodio fuera de la neurona.

Figura 46-9. también muestra que *La concentración de iones de potasio es alta dentro del soma neuronal.* (120 mEq / L) pero *bajo en el líquido extracelular* (4,5 mEq / L). Además, muestra que hay una bomba de potasio (la otra mitad del Na^+-K^+ bomba) que bombea potasio al interior.

Figura 46-9. representa el *ion cloruro* ser de *alta concentración en el líquido extracelular* pero de *baja concentración dentro de la neurona.* La membrana puede ser algo permeable a los iones de cloruro y puede haber una bomba de cloruro débil. Sin embargo, la mayor parte de la razón de la baja concentración de iones de cloruro dentro de la neurona es el -65 mV en la neurona. Es decir, este voltaje negativo repele los iones cloruro cargados negativamente, forzándolos hacia afuera a través de canales hasta que la concentración es mucho menor dentro de la membrana que afuera.

Recordemos de los capítulos 4 y 5 que un potencial eléctrico a través de la membrana celular puede oponerse al movimiento de iones a través de una membrana si el potencial tiene la polaridad y magnitud adecuadas. Un potencial que *exactamente* se opone al movimiento de un ion se llama *Potencial Nernst* para ese ion, representado por la siguiente ecuación:

$$\text{EMF (mV)} = \pm 61 \times \text{Iniciar sesión} \frac{\text{Concentración en el interior}}{\text{Concentración afuera}}$$

dónde *EMF* (fuerza electromotriz) es el potencial de Nernst en milivoltios en el *dentro de la membrana.* El potencial será negativo (-) para iones positivos y positivo (+) para iones negativos.

Ahora calculemos el potencial de Nernst que se opondrá exactamente al movimiento de cada uno de los tres iones separados: sodio, potasio y cloruro.

Para la diferencia de concentración de sodio que se muestra en **Figura 46-9.** (142mEq / L en el exterior y 14mEq / L en el interior), el potencial de membrana que se opondrá exactamente al movimiento de iones de sodio a través de los canales de sodio. calcula que es +61 mV. Sin embargo, la membrana real el potencial es −65 mV, no +61 mV. Por lo tanto, los iones de sodio que se filtran al interior son inmediatamente bombeados de regreso al exterior por la bomba de sodio, manteniendo así el potencial negativo de -65 mV dentro de la neurona.

Para los iones de potasio, el gradiente de concentración es de 120 mEq / L dentro de la neurona y de 4,5 mEq / L en el exterior. Este gradiente de concentración se calcula como un potencial de Nernst de −86 mV dentro de la neurona, que es más negativo que el −65 que realmente existe. Por lo tanto, debido a la alta concentración intracelular de iones de potasio, existe una tendencia neta a que los iones de potasio se difundan hacia el exterior de la neurona, pero esta acción se opone al bombeo continuo de estos iones de potasio hacia el interior.

Finalmente, el gradiente de iones cloruro, 107 mEq / L en el exterior y 8 mEq / L en el interior, produce un potencial de Nernst de −70 mV dentro de la neurona, que es solo *levemente* más negativo que el valor medido real de −65 mV. Por lo tanto, los iones de cloruro tienden a filtrarse muy levemente al interior de la neurona, pero los pocos que lo hacen son devueltos al exterior, quizás mediante una bomba de cloruro activa.

Tenga en cuenta estos tres potenciales de Nernst y recuerde la dirección en la que los diferentes iones tienden a difundirse, porque esta información es importante para comprender tanto la excitación como la inhibición de la neurona mediante la activación de la sinapsis o la inactivación de los canales iónicos.

Distribución uniforme del potencial eléctrico dentro del soma neuronal. El interior del soma neuronal contiene una solución electrolítica altamente conductora, la *fluido intracelular* de la neurona. Además, el diámetro del soma neuronal es grande (de 10 a 80 micrómetros), por lo que casi no hay resistencia a la conducción de la corriente eléctrica de una parte del interior del soma a otra parte. Por lo tanto, cualquier cambio de potencial en cualquier parte del líquido intrasomal provoca un cambio de potencial casi exactamente igual en todos los demás puntos dentro del soma, siempre que la neurona no esté transmitiendo un potencial de acción. Este principio es importante porque juega un papel importante en la "suma" de las señales que ingresan a la neurona desde múltiples fuentes, como veremos en secciones posteriores de este capítulo.

Efecto de la excitación sináptica sobre la membrana postsináptica: potencial postsináptico excitador. **Figura 46-10.** ***A*** muestra la neurona en reposo con una terminal presináptica no excitada que descansa sobre su superficie. El potencial de membrana en reposo en todas partes del soma es -65 mV.

Figura 46-10.*B* muestra una terminal presináptica que ha secretado un transmisor excitador en la hendidura entre la membrana somal terminal y neuronal. Este transmisor actúa sobre el receptor excitador de membrana.*para aumentar la permeabilidad de la membrana al Na^+*. Debido al gran gradiente de concentración de sodio y la gran negatividad eléctrica dentro de la neurona, los iones de sodio se difunden rápidamente al interior de la membrana.

La rápida afluencia de iones de sodio cargados positivamente al interior neutraliza parte de la negatividad del potencial de membrana en reposo. Así, en**Figura 46-10.*B***, el descanso

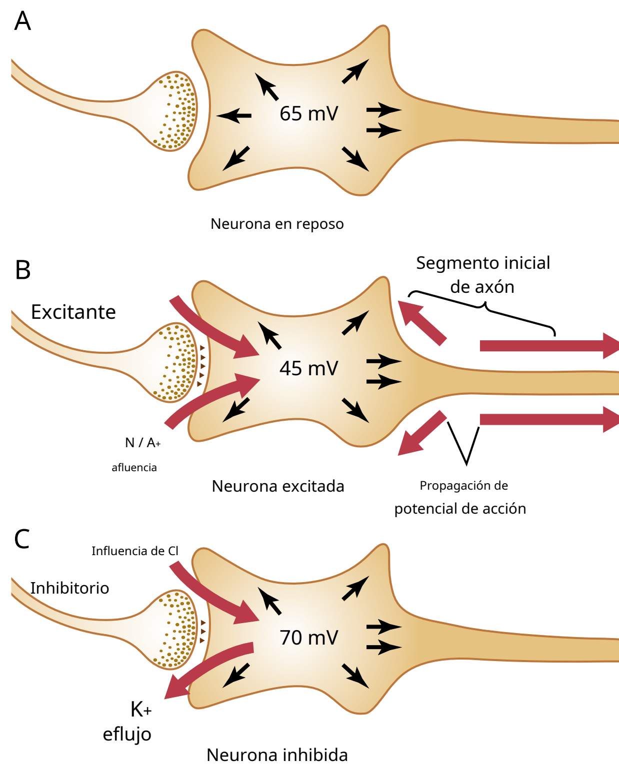


Figura 46-10. Tres estados de una neurona. **A,** *Neurona en reposo*, con un potencial intraneuronal normal de -65 mV. **B,** Neurona en un *estado emocionado,* con un potencial intraneuronal menos negativo (-45 mV) causado por la entrada de sodio. **C,** Neurona en un *estado inhibido*, con un potencial de membrana intraneuronal más negativo (-70 mV) causado por la salida de iones potasio, la entrada de iones cloruro o ambos.

el potencial de membrana ha aumentado en la dirección positiva de -65 a -45 mV. Este aumento positivo de voltaje por encima del potencial neuronal en reposo normal, es decir, a un valor menos negativo, se denomina *potencial postsináptico excitador* (EPSP), porque si este potencial se eleva lo suficiente en la dirección positiva, provocará un potencial de acción en la neurona postsináptica, excitándola así. (En este caso, el EPSP es +20 mV, es decir, 20 mV más positivo que el valor en reposo).

La descarga de una sola terminal presináptica nunca puede aumentar el potencial neuronal desde -65 mV hasta -45 mV. Un aumento de esta magnitud requiere la descarga simultánea de muchas terminales (alrededor de 40 a 80 para la neurona motora anterior habitual) al mismo tiempo o en rápida sucesión. Esta descarga simultánea ocurre por un proceso llamado *suma*, discutido en las siguientes secciones.

Generación de potenciales de acción en el segmento inicial del axón que sale de la neurona: umbral de excitación. Cuando el EPSP aumenta lo suficiente en la dirección positiva, llega un punto en el que este aumento inicia un potencial de acción en la neurona. Sin embargo, el potencial de acción no comienza junto a las sinapsis excitadoras. En lugar de, *comienza en el segmento inicial del axón* donde el axón sale del soma neuronal. los

La razón principal de este punto de origen del potencial de acción es que el soma tiene relativamente pocos canales de sodio dependientes de voltaje en su membrana, lo que dificulta que el EPSP abra el número requerido de canales de sodio para provocar un potencial de acción. En cambio, *la membrana del segmento inicial* tiene una concentración siete veces mayor de canales de sodio dependientes de voltaje que el soma y, por lo tanto, puede generar un potencial de acción con mucha mayor facilidad que el soma. El EPSP que provocará un potencial de acción en el segmento inicial del axón está entre +10 y +20 mV, en contraste con los +30 o +40 mV o más requeridos en el soma.

Una vez que comienza el potencial de acción, viaja periféricamente a lo largo del axón y, por lo general, también hacia atrás sobre el soma. En algunos casos, viaja hacia atrás hacia las dendritas pero no hacia todas ellas porque, como el soma neuronal, tienen muy pocos canales de sodio activados por voltaje y, por lo tanto, con frecuencia no pueden generar potenciales de acción en absoluto. Así, en **Figura 46-10.** ***B***, los *umbral* para la excitación de la neurona se muestra que es de aproximadamente -45 mV, lo que representa un EPSP de +20 mV, es decir, 20 mV más positivo que el potencial neuronal en reposo normal de -65 mV.

EVENTOS ELÉCTRICOS DURANTE LA INHIBICIÓN NEURONAL

Efecto de las sinapsis inhibidoras sobre la membrana postsináptica: potencial postsináptico inhibidor. Las sinapsis inhibitorias *principalmente canales de cloruro abiertos*, lo que permite un paso más fácil de los iones de cloruro. Para comprender cómo las sinapsis inhibidoras inhiben la neurona postsináptica, debemos recordar lo que aprendimos sobre el potencial de Nernst para los iones de cloruro. Calculamos que el potencial de Nernst para los iones de cloruro era de aproximadamente -70 mV. Este potencial es más negativo que los −65 mV normalmente presentes dentro de la membrana neuronal en reposo. Por lo tanto, la apertura de los canales de cloruro permitirá que los iones de cloruro cargados negativamente se muevan desde el líquido extracelular hacia el interior, lo que hará que el potencial de la membrana interior sea más negativo de lo normal, acercándose al nivel de -70 mV.

La apertura de los canales de potasio permitirá que los iones de potasio cargados positivamente se muevan hacia el exterior y también hará que el potencial de la membrana interior sea más negativo de lo habitual. Por tanto, tanto la entrada de cloruro como la salida de potasio aumentan el grado de negatividad intracelular, denominada *hiperpolarización*. La neurona se inhibe porque el potencial de membrana es incluso más negativo que el potencial intracelular normal. Por lo tanto, un aumento de la negatividad más allá del nivel de potencial de membrana en reposo normal se denomina *potencial postsináptico inhibitorio* (IPSP).

Figura 46-10. ***C*** muestra el efecto sobre el potencial de membrana causado por la activación de sinapsis inhibidoras, lo que permite la entrada de cloruro a la célula y / o la salida de potasio fuera de la célula, con el potencial de membrana disminuyendo de su valor normal de -65 mV al valor más negativo de - 70 mV. Este potencial de membrana es 5 mV más negativo de lo normal y, por lo tanto, es un IPSP.

de -5 mV, que inhibe la transmisión de la señal nerviosa a través de la sinapsis.

Inhibición presináptica

Además de *inhibición postsináptica* causada por sinapsis inhibidoras que operan en la membrana neuronal, *inhibición presináptica* a menudo ocurre en las terminales presinápticas antes de que la señal llegue a la sinapsis.

La inhibición presináptica es causada por la liberación de una sustancia inhibidora en el exterior de las fibrillas nerviosas presinápticas antes de que sus propias terminaciones terminen en la neurona postsináptica. *En la mayoría de los casos, la sustancia transmisora inhibitoria es GABA,* que abre los canales de aniones, permitiendo que una gran cantidad de iones de cloruro se difundan en la fibrilla terminal. Las cargas negativas de estos iones inhiben la transmisión sináptica porque cancelan gran parte del efecto excitador de los iones de sodio cargados positivamente que también entran en las fibrillas terminales cuando llega un potencial de acción.

La inhibición presináptica ocurre en muchas de las vías sensoriales del sistema nervioso. De hecho, las fibras nerviosas sensoriales adyacentes a menudo se inhiben mutuamente, lo que minimiza la propagación lateral y la mezcla de señales en los tractos sensoriales. Discutiremos la importancia de este fenómeno con más detalle en los capítulos siguientes.

Evolución temporal de los potenciales postsinápticos

Cuando una sinapsis excitadora excita la motoneurona anterior, la membrana neuronal se vuelve muy permeable a los iones de sodio durante 1 a 2 milisegundos. Durante este corto tiempo, suficientes iones de sodio se difunden al interior de la motoneurona postsináptica para aumentar su potencial intraneuronal en unos pocos milivoltios, creando así el EPSP mostrado por las curvas azul y verde de**Figura 46-11.**. Este potencial luego disminuye lentamente durante los siguientes 15 milisegundos porque este es el tiempo requerido para que el exceso de cargas positivas se escape de la neurona excitada y restablezca el potencial de membrana en reposo normal.

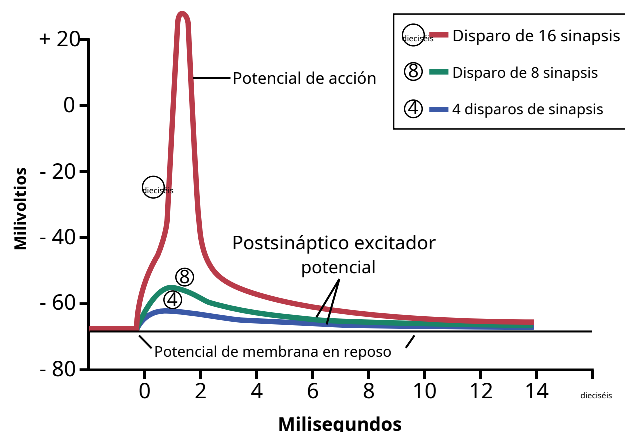


Figura 46-11. Potenciales postsinápticos excitadores. Esto muestra que la activación simultánea de sólo unas pocas sinapsis no provocará un potencial sumado suficiente para provocar un potencial de acción, pero que la activación simultánea de muchas sinapsis elevará el potencial sumado al umbral de excitación y provocará un potencial de acción superpuesto.

Precisamente el efecto contrario ocurre para un IPSP. Es decir, la sinapsis inhibitoria aumenta la permeabilidad de la membrana a los iones de potasio o cloruro, o ambos, durante 1 a 2 milisegundos, y esta acción disminuye el potencial intraneuronal a un valor más negativo de lo normal, creando así el IPSP. Este potencial también desaparece en unos 15 milisegundos.

Otros tipos de sustancias transmisoras pueden excitar o inhibir la neurona postsináptica durante períodos mucho más largos, cientos de milisegundos o incluso segundos, minutos u horas. Esto es especialmente cierto para algunos de los transmisores de neuropéptidos.

"Suma espacial" en neuronas: umbral de activación

La excitación de una sola terminal presináptica en la superficie de una neurona casi nunca excita a la neurona. La cantidad de transmisor liberado por un solo terminal para causar un EPSP generalmente no es más de 0.5 a 1 mV en lugar de los 10 a 20 mV que normalmente se requieren para alcanzar el umbral de excitación.

Sin embargo, muchas terminales presinápticas suelen estimularse al mismo tiempo. A pesar de que estas terminales se extienden por amplias áreas de la neurona, sus efectos aún pueden*sumado* es decir, pueden sumarse entre sí hasta que se produzca la excitación neuronal. Señalamos anteriormente que un cambio en el potencial en cualquier punto dentro del soma hará que el potencial cambie casi por igual en todas partes dentro del soma. Por lo tanto, para cada sinapsis excitadora que se descarga simultáneamente, el potencial intrasomal total se vuelve más positivo en 0.5 a 1.0 mV. Cuando el EPSP se vuelve lo suficientemente grande, el*umbral para disparar* se alcanzará, y un potencial de acción se desarrollará espontáneamente en el segmento inicial del axón, como se muestra en **Figura 46-11.**. El potencial postsináptico inferior en la figura fue causado por la estimulación simultánea de 4 sinapsis; el siguiente potencial más alto fue causado por la estimulación de 8 sinapsis; finalmente, un EPSP aún mayor fue causado por la estimulación de 16 sinapsis. En este último caso, se alcanzó el umbral de disparo y se generó un potencial de acción en el axón.

Este efecto de sumar potenciales postsinápticos simultáneos mediante la activación de múltiples terminales en áreas muy espaciadas de la membrana neuronal se denomina *suma espacial.*

"Suma temporal" causada por descargas sucesivas de una terminal presináptica

Cada vez que se dispara una terminal presináptica, la sustancia transmisora liberada abre los canales de la membrana durante como máximo 1 o 2 milisegundos. Sin embargo, el potencial postsináptico modificado dura hasta 15 milisegundos después de que los canales de la membrana sináptica ya se han cerrado. Por lo tanto, una segunda apertura de los mismos canales puede aumentar el potencial postsináptico a un nivel aún mayor, y cuanto más rápida sea la tasa de estimulación, mayor será el potencial postsináptico. Por lo tanto, las descargas sucesivas de una sola terminal presináptica, si ocurren con la suficiente rapidez,

pueden sumarse unos a otros; es decir, pueden sumar. Esta tipo de sumatoria se llama *suma temporal.*

Simultáneo Suma de Inhibitorio y Potenciales excitadores postsinápticos. Si un IPSP tiende a *disminución* el potencial de membrana a un valor más negativo, mientras que un EPSP tiende a *incrementar* el potencial al mismo tiempo, estos dos efectos pueden anularse total o parcialmente entre sí. Por lo tanto, si una neurona está siendo excitada por un EPSP, una señal inhibidora de otra fuente a menudo puede reducir el potencial postsináptico a un valor inferior al umbral de excitación, desactivando así la actividad de la neurona.

Facilitación de neuronas

A menudo, el potencial postsináptico sumado es excitador pero no ha aumentado lo suficiente como para alcanzar el umbral de activación de la neurona postsináptica. Cuando ocurre esta situación, se dice que la neurona es*facilitado.* Es decir, su potencial de membrana está más cerca del umbral de disparo de lo normal, pero aún no está en el nivel de disparo. En consecuencia, otra señal excitadora que ingresa a la neurona desde alguna otra fuente puede entonces excitar la neurona muy fácilmente. Las señales difusas en el sistema nervioso a menudo facilitan grandes grupos de neuronas para que puedan responder rápida y fácilmente a las señales que llegan de otras fuentes.

FUNCIONES ESPECIALES DE DENDRITES PARA NEURONAS EMOCIONANTES

Gran campo espacial de excitación de las dendritas. Las dendritas de las motoneuronas anteriores a menudo se extienden de 500 a 1000 micrómetros en todas las direcciones desde el soma neuronal, y estas dendritas pueden recibir señales de una gran área espacial alrededor de la motoneurona. Esta característica brinda una gran oportunidad para la suma de señales de muchas fibras nerviosas presinápticas separadas.

También es importante que entre el 80% y el 95% de todas las terminales presinápticas de la motoneurona anterior terminen en las dendritas, en contraste con sólo el 5% al 20% que terminan en el soma neuronal. Por lo tanto, una gran parte de la excitación la proporcionan las señales transmitidas a través de las dendritas.

La mayoría de las dendritas no pueden transmitir potenciales de acción, pero pueden transmitir señales dentro de la misma neurona por conducción electrotónica. La mayoría de las dendritas no transmiten potenciales de acción porque sus membranas tienen relativamente pocos canales de sodio activados por voltaje y sus umbrales de excitación son demasiado altos para que ocurran potenciales de acción. Sin embargo, transmiten*corriente electrotonica* por las dendritas hasta el soma. La transmisión de corriente electrotónica significa la propagación directa de corriente eléctrica por conducción iónica en los fluidos de las dendritas, pero sin la generación de potenciales de acción. La estimulación (o inhibición) de la neurona por esta corriente tiene características especiales, como se describe a continuación.

Disminución de la conducción electrotónica en las dendritas: mayor efecto excitador (o inhibidor) por sinapsis ubicadas cerca del soma. En **Figura 46-12.**, se muestran múltiples sinapsis excitadoras e inhibidoras que estimulan las dendritas de una neurona. En las dos dendritas de la izquierda, hay efectos excitadores cerca de los extremos de las puntas. Tenga en cuenta los altos niveles de EPSP en estos extremos, es decir, tenga en cuenta la*menos negativo* potenciales de membrana en estos puntos. Sin embargo, una gran parte del EPSP se pierde antes de que llegue al soma. Las dendritas son largas y sus membranas son delgadas y al menos parcialmente permeables a los iones de potasio y cloruro, lo que las hace "permeables" a la corriente eléctrica. Por lo tanto, antes de que los potenciales excitadores puedan alcanzar el soma, una gran parte del potencial se pierde por filtración a través de la membrana. Esta disminución del potencial de membrana a medida que se propaga electrotónicamente a lo largo de las dendritas hacia el soma se denomina*conducción decremental.*

Cuanto más lejos esté la sinapsis excitadora del soma de la neurona, mayor será la disminución y menor será la señal excitadora que llega al soma. Por lo tanto, las sinapsis que se encuentran cerca del soma tienen un efecto mucho mayor en la excitación o inhibición de las neuronas que las que se encuentran lejos del soma.

Suma de excitación e inhibición en dendritas.

La dendrita superior de **Figura 46-12.** se muestra que es estimulado por sinapsis tanto excitadoras como inhibidoras. En la punta de la dendrita hay un EPSP fuerte, pero más cerca del soma hay dos sinapsis inhibidoras que actúan sobre la misma dendrita. Estas sinapsis inhibidoras proporcionan un voltaje hiperpolarizante que anula por completo el efecto excitador y, de hecho, transmite una pequeña cantidad de inhibición por conducción electrotónica hacia el soma. Por lo tanto, den-

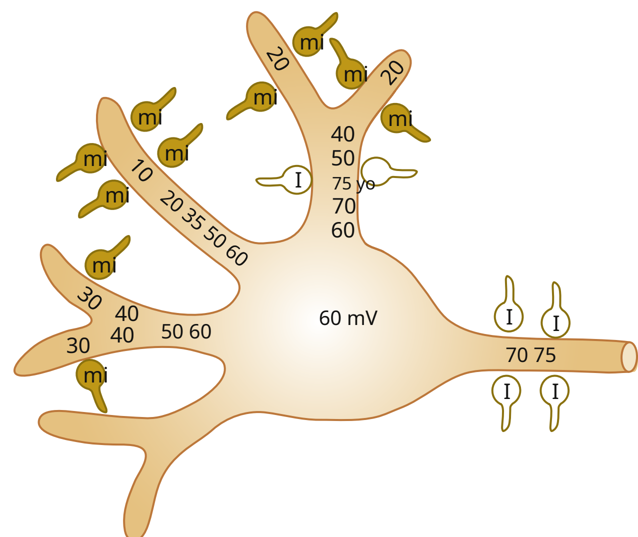


Figura 46-12. Estimulación de una neurona por terminales presinápticas localizadas en dendritas, mostrando conducción especialmente decreciente de potenciales electrotónicos excitadores (E) en las dos dendritas de la izquierda e inhibición (I) de excitación dendrítica en la dendrita superior. También se muestra un poderoso efecto de las sinapsis inhibidoras en el segmento inicial del axón.

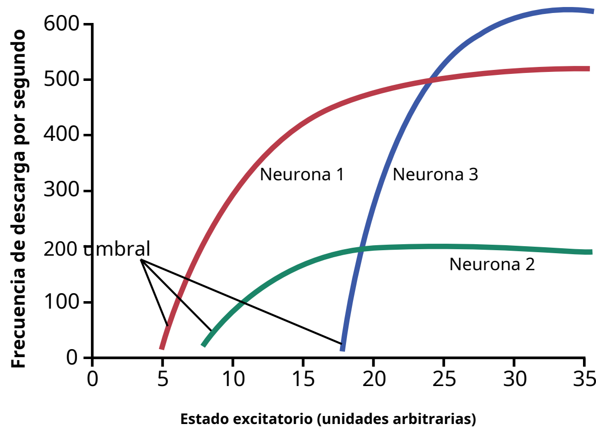


Figura 46-13. Características de respuesta de diferentes tipos de neuronas a diferentes niveles de estado excitador.

Los drites pueden sumar los IPSPs excitadores de la misma manera que el soma. También se muestran en la figura varias sinapsis inhibidoras ubicadas directamente en el montículo axónico y el segmento axónico inicial. Esta ubicación proporciona una inhibición especialmente poderosa porque tiene el efecto directo de aumentar el umbral de excitación en el mismo punto donde normalmente se genera el potencial de acción.

ESTADO DE EXCITACIÓN DE LA NEURONA Y VELOCIDAD DE DISPARO

El "estado excitador" es el grado sumado de impulso excitador de la neurona. Si hay un mayor grado de excitación que de inhibición de la neurona en un instante dado, es en un *estado excitador.* Por el contrario, si hay más inhibición que excitación, la neurona está en *estado inhibitorio.*

Cuando el estado de excitación de una neurona se eleva por encima del umbral de excitación, la neurona se disparará repetidamente mientras el estado de excitación permanezca en ese nivel. **Figura 46-13.** muestra las respuestas de tres tipos de neuronas a diferentes niveles de estado excitador. Tenga en cuenta que la neurona 1 tiene un umbral bajo para la excitación, mientras que la neurona 3 tiene un umbral alto. Pero tenga en cuenta también que la neurona 2 tiene la frecuencia máxima de descarga más baja, mientras que la neurona 3 tiene la frecuencia máxima más alta.

Algunas neuronas del sistema nervioso central se activan continuamente porque incluso el estado excitador normal está por encima del nivel umbral. Por lo general, su frecuencia de disparo puede aumentarse aún más aumentando aún más su estado excitador. La frecuencia se puede disminuir, o incluso se puede detener el disparo, superponiendo un estado inhibitorio a la neurona. Por lo tanto, diferentes neuronas responden de manera diferente, tienen diferentes umbrales de excitación y tienen frecuencias máximas de descarga muy diferentes. Con un poco de imaginación, uno puede comprender fácilmente la importancia de tener diferentes neuronas con estos muchos tipos de características de respuesta para realizar las funciones ampliamente variables del sistema nervioso.

CARACTERÍSTICAS ESPECIALES DE LA TRANSMISIÓN SINÁPTICA

Fatiga de la transmisión sináptica. Cuando las sinapsis excitadoras se estimulan repetidamente a un ritmo rápido, el número de descargas de la neurona postsináptica es al principio muy grande, pero el ritmo de disparo se vuelve progresivamente menor en los milisegundos o segundos siguientes. Este fenómeno se llama *fatiga de la transmisión sináptica.*

La fatiga es una característica sumamente importante de la función sináptica porque cuando las áreas del sistema nervioso se sobreexcitan, la fatiga hace que pierdan este exceso de excitabilidad después de un tiempo. Por ejemplo, la fatiga es probablemente el medio más importante por el cual el exceso de excitabilidad del cerebro durante un ataque epiléptico finalmente se controla de modo que cesa el ataque. Por tanto, el desarrollo de la fatiga es un mecanismo protector frente al exceso de actividad neuronal. Este tema se analiza con más detalle en la descripción de los circuitos neuronales reverberantes en Capítulo 47.

El mecanismo de la fatiga es principalmente el agotamiento o agotamiento parcial de las reservas de transmisores en las terminales presinápticas. Las terminales excitatorias de muchas neuronas pueden almacenar suficiente transmisor excitador para producir sólo unos 10.000 potenciales de acción, y el transmisor puede agotarse en unos pocos segundos o unos minutos de estimulación rápida. Parte del proceso de fatiga probablemente también se deba a otros dos factores: (1) inactivación progresiva de muchos de los receptores de la membrana postsináptica; y (2) desarrollo lento de concentraciones anormales de iones dentro del *postsináptico* célula neuronal.

Efecto de la acidosis o alcalosis sobre la transmisión sináptica. La mayoría de las neuronas responden en gran medida a los cambios en el pH de los fluidos intersticiales circundantes. *Normalmente*, *la alcalosis aumenta enormemente la excitabilidad neuronal.* Por ejemplo, un aumento en el pH de la sangre arterial de la norma de 7,4 a
7.8 a 8.0 a menudo causa ataques epilépticos cerebrales debido al aumento de la excitabilidad de algunas o todas las neuronas cerebrales. En una persona que está predispuesta a sufrir ataques epilépticos, incluso un breve período de hiperventilación, que expulsa el dióxido de carbono y eleva el pH, puede precipitar un ataque epiléptico.

En cambio, *la acidosis deprime en gran medida la actividad neuronal;* una caída del pH de 7,4 a menos de 7,0 suele provocar un estado comatoso. Por ejemplo, en la acidosis urémica o diabética muy grave, casi siempre se desarrolla el coma.

Efecto de la hipoxia sobre la transmisión sináptica. La excitabilidad neuronal también depende en gran medida de un suministro adecuado de oxígeno. La cesación del oxígeno por solo unos segundos puede causar la inexcitabilidad completa de algunas neuronas. Este efecto se observa cuando el flujo sanguíneo del cerebro se interrumpe temporalmente porque en 3 a 7 segundos la persona pierde el conocimiento.

Efecto de las drogas sobre la transmisión sináptica. Se sabe que muchos fármacos aumentan la excitabilidad de las neuronas y

se sabe que otros disminuyen la excitabilidad. Por ejemplo, *cafeína, teofilina,* y *teobromina,* que se encuentran en el café, té y cacao, respectivamente, todos *incrementar* excitabilidad neuronal, presumiblemente al reducir el umbral de excitación de las neuronas.

La estricnina es uno de los agentes más conocidos que aumentan la excitabilidad de las neuronas. Sin embargo, no lo hace reduciendo el umbral de excitación de las neuronas; en cambio, es*inhibe la acción de algunas sustancias transmisoras normalmente inhibidoras,* especialmente el efecto inhibidor de la glicina en la médula espinal. Por lo tanto, los efectos de los transmisores excitadores se vuelven abrumadores y las neuronas se excitan tanto que entran en descargas rápidamente repetitivas, lo que resulta en espasmos musculares tónicos severos.

La mayoría de los anestésicos aumentan el umbral de excitación de la membrana neuronal y, por lo tanto, disminuyen la transmisión sináptica en muchos puntos del sistema nervioso. Debido a que muchos de los anestésicos son especialmente solubles en lípidos, algunos de ellos pueden cambiar las características físicas de las membranas neuronales, haciéndolas menos sensibles a los agentes excitadores.

Retraso sináptico. Durante la transmisión de una señal neuronal desde una neurona presináptica a una neurona postsináptica, se consume una cierta cantidad de tiempo en el proceso de (1) descarga de la sustancia transmisora por la terminal presináptica; (2) difusión del transmisor a la membrana neuronal postsináptica; (3) acción del transmisor sobre el receptor de membrana; (4) acción del receptor para aumentar la permeabilidad de la membrana; y (5) difusión de sodio hacia el interior para elevar el EPSP a un nivel lo suficientemente alto como para provocar un potencial de acción. los*mínimo* El período de tiempo requerido para que todos estos eventos tengan lugar, incluso cuando se estimulan simultáneamente un gran número de sinapsis excitadoras, es de aproximadamente 0,5 milisegundos, llamado *Retraso sináptico.*

Los neurofisiólogos pueden medir la *mínimo* tiempo de retardo entre una descarga de impulsos de entrada en un grupo de neuronas y la consiguiente descarga de salida. De la medida Durante el tiempo de retardo, se puede estimar el número de neuronas en serie en el circuito.

Bibliografía

Alcamí P, Pereda AE: Más allá de la plasticidad: el impacto dinámico de las sinapsis eléctricas en los circuitos neuronales. Nat Rev Neurosci 20: 253, 2019. Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R: GABA: un transmisor pionero que excita neuronas inmaduras y genera oscilaciones primitivas. Physiol Rev 87: 1215, 2007.

Chanaday NL, Kavalali ET: orígenes presinápticos de distintos modos de liberación de neurotransmisores. Curr Opin Neurobiol 51: 119, 2018. Chiu CQ, Barberis A, Higley MJ: Preserving the Balance: Diversas formas de plasticidad sináptica GABAérgica a largo plazo. Nat Rev Neurosci 20: 272, 2019.

Dittman JS, Ryan TA: El control de la probabilidad de liberación en las terminales nerviosas. Nat Rev Neurosci 20: 177, 2019.

Kaczmarek LK, Zhang Y: canales Kv3: facilitadores de disparo rápido, liberación de neurotransmisores y resistencia neuronal. Physiol Rev 97: 1431, 2017.

Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR: La biología molecular y de sistemas de la memoria. Celda 157: 163, 2014.

Kavalali ET: los mecanismos y funciones de la liberación espontánea de neurotransmisores. Nat Rev Neurosci 16: 5, 2015.

Lorenz-Guertin JM, Jacob TC: tráfico de receptores de tipo A GABA y arquitectura de la inhibición sináptica. Dev Neurobiol 78: 238, 2018.

Ludwig M, Apps D, Menzies J, Patel JC, Rice ME: Liberación dendrítica de neurotransmisores. Compr Physiol 7: 235, 2016.

Nagy JI, Pereda AE, Rash JE: Sobre la aparición y las funciones enigmáticas de las sinapsis mixtas (químicas más eléctricas) en el SNC de los mamíferos. Neurosci Lett 695: 53, 2019.

Nicoll RA: Breve historia de potenciación a largo plazo. Neurona. 93: 281, 2017. Nusbaum MP, Blitz DM, Marder E: Consecuencias funcionales de la co-transmisión de neuropéptidos y moléculas pequeñas. Nat Rev Neurosci 18: 389, 2017.

Roelfsema PR, Holtmaat A: Control de la plasticidad sináptica en redes corticales profundas. Nat Rev Neurosci 19: 166, 2018.

Sala C, Segal M: Espinas dendríticas: el locus de la plasticidad estructural y funcional. Physiol Rev 94: 141, 2014.

Tritsch NX, Granger AJ, Sabatini BL: Mecanismos y funciones del co-lanzamiento de GABA. Nat Rev Neurosci 17: 139, 2016.

Vaaga CE, Borisovska M, Westbrook GL: neuronas de doble transmisor: implicaciones funcionales de la co-liberación y co-transmisión. Curr Opin Neurobiol 2014 Dic; 29: 25-32. https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.04.010.



CAPÍTULO 4 7

UN ITIX

Receptores sensoriales, circuitos neuronales para Procesando informacion

Nuestras percepciones de las señales dentro de nuestro cuerpo y del mundo que nos rodea están mediadas por un complejo sistema de receptores sensoriales que detectan estímulos como el tacto, el sonido, la luz, el dolor, el frío y el calor. En este capítulo, analizamos los mecanismos básicos mediante los cuales estos receptores transforman los estímulos sensoriales en señales nerviosas que luego se transmiten y procesan en el sistema nervioso central.

TIPOS DE RECEPTORES SENSORIALES Y ESTÍMULOS QUE DETECTAN

Tabla 47-1 enumera y clasifica cinco tipos básicos de receptores sensoriales: (1) *mecanorreceptores*, que detectan compresión mecánica o estiramiento del receptor o de tejidos adyacentes al receptor; (2)*termorreceptores*, que detectan cambios de temperatura, con algunos receptores detectando frío y otros detectando calor; (3)*nociceptores* (receptores del dolor), que detectan daños físicos o químicos que se producen en los tejidos; (4)*receptores electromagnéticos*, que detectan la luz en la retina del ojo; y (5)*quimiorreceptores*, que detectan el gusto en la boca, el olor en la nariz, el nivel de oxígeno en la sangre arterial, la osmolalidad de los fluidos corporales, la concentración de dióxido de carbono y otros factores que forman la química del cuerpo.

Discutiremos la función de algunos tipos específicos de receptores, principalmente mecanorreceptores periféricos, para ilustrar algunos de los principios por los que operan los receptores. Otros receptores se analizan en otros capítulos en relación con los sistemas sensoriales a los que sirven.**Figura 47-1** muestra algunos de los tipos de mecanorreceptores que se encuentran en la piel o en los tejidos profundos del cuerpo.

SENSIBILIDAD DIFERENCIAL DE LOS RECEPTORES

¿Cómo detectan dos tipos de receptores sensoriales diferentes tipos de estímulos sensoriales? La respuesta es "por*sensibilidades diferenciales ".* Es decir, cada tipo de receptor es muy sensible a un tipo de estímulo para el que está diseñado y, sin embargo, casi no responde a otros tipos de estímulos sensoriales. Por lo tanto, los bastones y conos de los ojos responden en gran medida a la luz, pero casi no responden por completo a los rangos normales de calor, frío, presión en los globos oculares o cambios químicos en la sangre. Los osmorreceptores de los núcleos supraópticos del hipotálamo detectan cambios mínimos en la osmolalidad de los fluidos corporales, pero nunca se sabe que respondan al sonido. Por último, los receptores del dolor en la piel casi nunca son estimulados por el tacto o los estímulos de presión habituales, pero se vuelven muy activos en el momento en que los estímulos táctiles se vuelven lo suficientemente severos como para dañar los tejidos.

Modalidad de sensación: el principio de la "línea etiquetada"

Cada uno de los principales tipos de sensaciones que podemos experimentar (dolor, tacto, vista, sonido, etc.) se denomina *modalidad* de sensación. Sin embargo, a pesar de que experimentamos estas diferentes modalidades de sensación, las fibras nerviosas solo transmiten impulsos. Por lo tanto, ¿cómo las diferentes fibras nerviosas transmiten diferentes modalidades de sensación?

La respuesta es que cada tracto nervioso termina en un punto específico del sistema nervioso central, y el tipo de sensación que se siente cuando se estimula una fibra nerviosa está determinada por el punto del sistema nervioso al que conduce la fibra. Por ejemplo, si se estimula una fibra de dolor, la persona percibe el dolor independientemente del tipo de estímulo que excite la fibra. El estímulo puede ser electricidad, sobrecalentamiento de la fibra, aplastamiento de la fibra o estimulación de la terminación nerviosa del dolor por daño a las células del tejido. En todos estos casos, la persona percibe dolor. Asimismo, si una fibra táctil es estimulada por la excitación eléctrica de un receptor táctil o de cualquier otra forma, la persona percibe el tacto porque las fibras táctiles conducen a áreas táctiles específicas en el cerebro. De manera similar, las fibras de la retina del ojo terminan en las áreas de visión del cerebro,

Esta especificidad de las fibras nerviosas para transmitir solo una modalidad de sensación se llama *principio de línea etiquetada*.

TRANSDUCCIÓN DE ESTÍMULOS SENSORIALES A IMPULSOS NERVIOSOS

CORRIENTES ELÉCTRICAS LOCALES EN LAS TERMINACIONES NERVIOSAS: POTENCIALES DEL RECEPTOR

Todos los receptores sensoriales tienen una característica en común. Cualquiera que sea el tipo de estímulo que excita al receptor, su efecto inmediato es cambiar la membrana eléctrica

Tabla 47-1 Clasificación de receptores sensoriales

I. Mecanorreceptores
Sensibilidades táctiles de la piel (epidermis y dermis)
• Terminaciones nerviosas libres
• Terminaciones de punta expandidas
Discos de Merkel
Además de varias otras variantes
• Rociar terminaciones
• Los finales de Ruffini
• Terminaciones encapsuladas
Corpúsculos de Meissner
Corpúsculos de Krause
• Órganos terminales del cabello
Sensibilidades de tejidos profundos
• Terminaciones nerviosas libres
• Terminaciones de punta expandidas
• Rociar terminaciones
Los finales de Ruffini
• Terminaciones encapsuladas
Corpúsculos de Pacini
Además de algunas otras variantes
• Terminaciones musculares
Husos musculares
Receptores del tendón de Golgi
Audiencia
• Receptores de sonido de la cóclea
Equilibrio
• Receptores vestibulares
Presion arterial
• Barorreceptores de los senos carotídeos y la aorta
II. Termorreceptores
Frío
• Receptores de frío
Calor
• Receptores cálidos
III. Nociceptores
Dolor
• Terminaciones nerviosas libres
IV. Receptores electromagnéticos
Visión
• Varillas
• Conos
V. Quimiorreceptores
Gusto
• Receptores de las papilas gustativas
Oler
• Receptores del epitelio olfatorio
Oxigeno arterial
• Receptores de los cuerpos aórtico y carotídeo
Osmolalidad
• Neuronas en o cerca de núcleos supraópticos
Sangre CO_2
• Receptores en o sobre la superficie de la médula y en la aorta y cuerpos carotideos
Glucosa en sangre, aminoácidos, ácidos grasos
• Receptores en hipotálamo

potencial del receptor. Este cambio de potencial se llama *potencial receptor*.

Mecanismos de potenciales receptores. Se pueden excitar diferentes receptores de una de varias formas para causar potenciales de receptor: (1) por deformación mecánica del

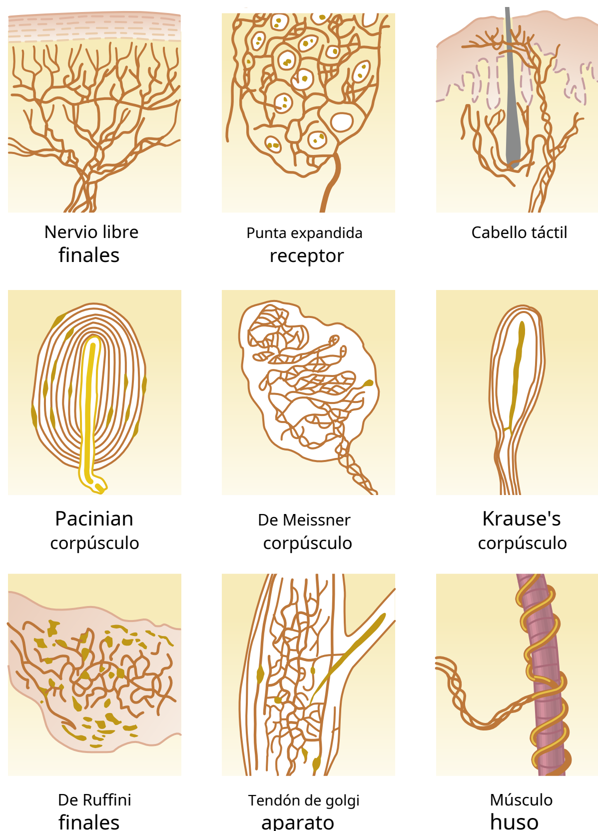


Figura 47-1 Varios tipos de terminaciones nerviosas sensoriales somáticas.

receptor, que estira la membrana del receptor y abre canales iónicos; (2) mediante la aplicación de un producto químico a la membrana, que también abre canales iónicos; (3) por cambio de temperatura de la membrana, que altera la permeabilidad de la membrana; o (4) por los efectos de la radiación electromagnética, como la luz sobre un receptor visual de la retina, que cambia directa o indirectamente las características de la membrana del receptor y permite que los iones fluyan a través de los canales de la membrana.

Estos cuatro medios de excitación de los receptores corresponden en general a los diferentes tipos de receptores sensoriales conocidos. En todos los casos, la causa básica del cambio en el potencial de membrana es un cambio en la permeabilidad de la membrana del receptor, que permite que los iones se difundan más o menos fácilmente a través de la membrana y, por lo tanto, cambien la *potencial transmembrana*.

Amplitud de potencial máxima del receptor. La amplitud máxima de la mayoría de los potenciales de los receptores sensoriales es de aproximadamente 100 mV, pero este nivel ocurre sólo con una intensidad extremadamente alta de estímulo sensorial. Este es aproximadamente el mismo voltaje máximo registrado en los potenciales de acción y también es el cambio de voltaje cuando la membrana se vuelve máximamente permeable a los iones de sodio.

Relación del potencial receptor con los potenciales de acción. Cuando el potencial del receptor se eleva por encima del *umbral* para provocar potenciales de acción en la fibra nerviosa unida al receptor, entonces ocurren los potenciales de acción, como

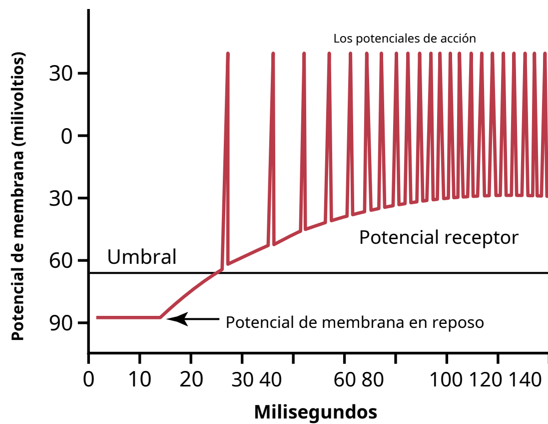


Figura 47-2 Relación típica entre el potencial del receptor y los potenciales de acción cuando el potencial del receptor se eleva por encima del nivel umbral.

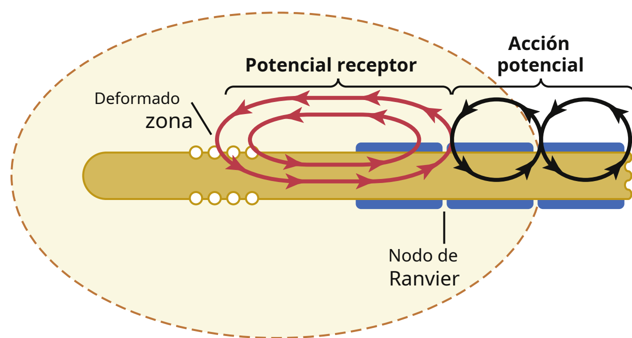


Figura 47-3. Excitación de una fibra nerviosa sensorial por un potencial receptor producido en un corpúsculo de Pacini.

ilustrado en **Figura 47-2**. Tenga en cuenta también que cuanto más se eleva el potencial del receptor por encima del nivel de umbral, mayor se vuelve el*frecuencia del potencial de acción*.

Potencial receptor del corpúsculo de Pacini: un ejemplo de función del receptor

Nota en **Figura 47-1** que el corpúsculo de Pacini tiene una fibra nerviosa central que se extiende a través de su núcleo. Alrededor de esta fibra nerviosa central hay múltiples capas de cápsulas concéntricas; por tanto, la compresión en cualquier parte del exterior del corpúsculo alargará, marcará o deformará de otro modo la fibra central.

Figura 47-3. muestra solo la fibra central del corpúsculo de Pacini después de que se hayan eliminado todas las capas de la cápsula, excepto una. La punta de la fibra central dentro de la cápsula no está mielinizada, pero la fibra se mieliniza (la vaina azul que se muestra en la figura) poco antes de salir del corpúsculo para entrar en un nervio sensorial periférico.

Figura 47-3. también muestra el mecanismo por el cual se produce un potencial receptor en el corpúsculo de Pacini. Observe la pequeña área de la fibra terminal que se ha deformado por la compresión del corpúsculo y observe que los canales iónicos se han abierto en la membrana, lo que permite que los iones de sodio cargados positivamente se difundan al interior de la fibra. Esta acción crea una mayor positividad dentro de la fibra, denominada "potencial receptor". El receptor

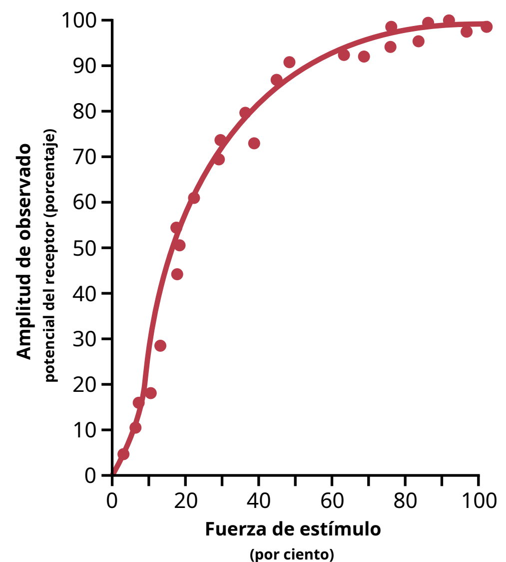


Figura 47-4. Relación de la amplitud del potencial del receptor con la fuerza de un estímulo mecánico aplicado a un corpúsculo de Pacini. *(Datos de Loëwenstein WR: excitación e inactivación en una membrana receptora. Ann NY Acad Sci 94: 510, 1961.)*

potencial a su vez induce un *circuito local* de flujo de corriente, mostrado por las flechas, que se extiende a lo largo de la fibra nerviosa. En el primer nodo de Ranvier, que se encuentra dentro de la cápsula del corpúsculo de Pacini, el flujo de corriente local despolariza la membrana de la fibra en este nodo, que luego activa potenciales de acción típicos que se transmiten a lo largo de la fibra nerviosa hacia el sistema nervioso central.

Relación entre la intensidad del estímulo y el potencial receptor. **Figura 47-4.** muestra la amplitud cambiante del potencial del receptor causado por una compresión mecánica progresivamente más fuerte (aumentando la "fuerza del estímulo") aplicada experimentalmente al núcleo central de un corpúsculo de Pacini. Tenga en cuenta que la amplitud aumenta rápidamente al principio, pero luego progresivamente con menos rapidez con una fuerza de estímulo alta.

A su vez, el *frecuencia de potenciales de acción repetitivos* transmitida desde los receptores sensoriales aumenta aproximadamente en proporción al aumento en el potencial del receptor. Poniendo este principio junto con los datos en**Figura 47-4.**, se puede ver que una estimulación muy intensa del receptor provoca cada vez menos aumento adicional en el número de potenciales de acción. Este principio sumamente importante es aplicable a casi todos los receptores sensoriales. Permite que el receptor sea sensible a una experiencia sensorial muy débil y, sin embargo, no alcance una frecuencia máxima de disparo hasta que la experiencia sensorial sea extrema. Esta característica permite que el receptor tenga un rango de respuesta extremo, desde muy débil hasta muy intenso.

ADAPTACIÓN DE RECEPTORES

Otra característica de los receptores sensoriales es que *adaptar* ya sea parcial o completamente a cualquier estímulo constante después de un período de tiempo. Es decir, cuando se aplica un estímulo sensorial continuo, el receptor responde a un alto

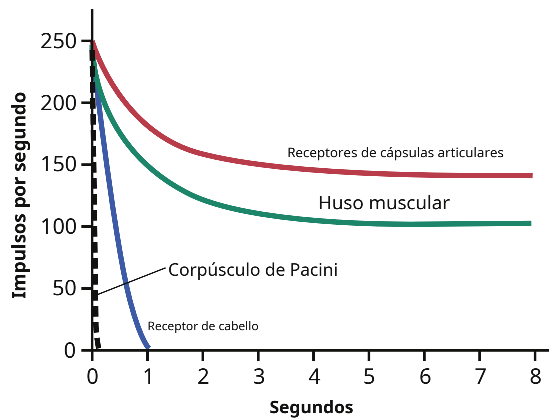


Figura 47-5. Adaptación de diferentes tipos de receptores que muestran una rápida adaptación de algunos receptores y una lenta adaptación de otros.

frecuencia de impulso al principio y luego a una velocidad progresivamente más lenta hasta que, finalmente, la velocidad de los potenciales de acción disminuye a muy pocos o a ninguno en absoluto.

Figura 47-5. muestra la adaptación típica de ciertos tipos de receptores. Tenga en cuenta que el corpúsculo de Pacini se adapta muy rápidamente, los receptores del cabello se adaptan en aproximadamente un segundo y algunos receptores de la cápsula articular y del huso muscular se adaptan lentamente.

Además, algunos receptores sensoriales se adaptan mucho más que otros. Por ejemplo, los corpúsculos de Pacini se adaptan a la "extinción" en unas pocas centésimas de segundo, y los receptores en la base de los pelos se adaptan a la extinción en un segundo o más. Es probable que la mayoría*mecanorreceptores* eventualmente se adaptan casi por completo, pero algunos requieren horas o días para hacerlo, y se denominan receptores "no adaptables". El tiempo medido más largo para la adaptación casi completa de un mecanorreceptor es de aproximadamente 2 días, que es el tiempo de adaptación para muchos barorreceptores carotídeos y aórticos; sin embargo, algunos fisiólogos creen que estos barorreceptores especializados nunca se adaptan por completo. Algunos de los no mecanorreceptores (los quimiorreceptores y los receptores del dolor, por ejemplo) probablemente nunca se adapten por completo.

Mecanismos por los que se adaptan los receptores. El mecanismo de adaptación del receptor es diferente para cada tipo de receptor de la misma manera que el desarrollo de un potencial receptor es una propiedad individual. Por ejemplo, en el ojo, los conos y bastones se adaptan cambiando las concentraciones de sus químicos sensibles a la luz (discutidos en Capítulo 51).

En el caso de los mecanorreceptores, el receptor que se ha estudiado con mayor detalle es el corpúsculo de Pacini. La adaptación se produce en este receptor de dos formas. Primero, el corpúsculo de Pacini es una estructura viscoelástica, de modo que cuando una fuerza distorsionadora se aplica repentinamente a un lado del corpúsculo, esta fuerza es transmitida instantáneamente por el componente viscoso del corpúsculo directamente al mismo lado de la fibra nerviosa central, por lo tanto provocando un potencial receptor. Sin embargo, en unas pocas centésimas de segundo, el líquido dentro del corpúsculo se redistribuye y el ya no se obtiene el potencial del receptor. Por tanto, el potencial del receptor aparece al inicio de la compresión, pero desaparece en una pequeña fracción de segundo, aunque la compresión continúa.

El segundo, mucho más lento mecanismo de adaptación del corpúsculo de Pacini es el resultado de un proceso llamado *alojamiento*, que se produce en la propia fibra nerviosa. Es decir, incluso si por casualidad la fibra del núcleo central continuara distorsionándose, la punta de la fibra nerviosa se acomoda gradualmente al estímulo. Esto probablemente sea el resultado de la "inactivación" progresiva de los canales de sodio en la membrana de la fibra nerviosa, lo que significa que el flujo de corriente de sodio a través de los canales hace que se cierren gradualmente, un efecto que parece ocurrir para todos o la mayoría de los canales de sodio de la membrana celular, como fue el caso. explicado enCapítulo 5.

Presumiblemente, estos mismos dos mecanismos generales de adaptación también se aplican a los otros tipos de mecanorreceptores. Es decir, parte de la adaptación resulta de reajustes en la estructura del receptor, y parte resulta de un tipo de acomodación eléctrica en la fibrilla del nervio terminal.

Los receptores de adaptación lenta detectan la fuerza del estímulo continuo: los receptores "tónicos". Los receptores que se adaptan lentamente continúan transmitiendo impulsos al cerebro mientras el estímulo esté presente (o al menos durante muchos minutos u horas). Por lo tanto, mantienen al cerebro constantemente informado sobre el estado del cuerpo y su relación con su entorno. Por ejemplo, los impulsos de los husos musculares y los aparatos del tendón de Golgi permiten al sistema nervioso conocer el estado de la contracción muscular y la carga sobre el tendón muscular en cada instante.

Otros receptores de adaptación lenta incluyen los siguientes: (1) receptores de la mácula en el aparato vestibular; (2) receptores del dolor; (3) barorreceptores del árbol arterial; y (4) quimiorreceptores de los cuerpos carotídeo y aórtico. Debido a que los receptores de adaptación lenta pueden continuar transmitiendo información durante muchas horas, o incluso días, se les llama*receptores tónicos*.

Los receptores de adaptación rápida detectan cambios en la fuerza del estímulo: los "receptores de frecuencia", los "receptores de movimiento" o los "receptores fásicos". Los receptores que se adaptan rápidamente no se pueden usar para transmitir una señal continua porque se estimulan solo cuando cambia la fuerza del estímulo. Sin embargo, reaccionan fuertemente*mientras se está produciendo un cambio*. Por tanto, estos receptores se denominan*receptores de frecuencia, receptores de movimiento,* o *receptores fásicos*. Así, en el caso del corpúsculo de Pacini, la presión súbita aplicada al tejido excita este receptor durante algunos milisegundos, y luego se termina su excitación, aunque la presión continúa. Más tarde, sin embargo, vuelve a transmitir una señal cuando se libera la presión. En otras palabras, el corpúsculo de Pacini es sumamente importante para advertir al sistema nervioso de las deformaciones tisulares rápidas, pero es inútil para transmitir información sobre las condiciones constantes del cuerpo.

Función predictiva de los receptores de frecuencia. Si se conoce la velocidad a la que se está produciendo algún cambio en el estado del cuerpo, se puede predecir el estado del cuerpo unos segundos o incluso unos minutos después. Por ejemplo, los receptores de los canales semicirculares en el aparato vestibular del oído detectan la velocidad a la que la cabeza comienza a girar cuando una persona corre alrededor de una curva. Con esta información, una persona puede predecir cuánto girará en los próximos 2 segundos y puede ajustar el movimiento de las piernas.*antes de tiempo* para no perder el equilibrio. Asimismo, los receptores ubicados en o cerca de las articulaciones ayudan a detectar las tasas de movimiento de las diferentes partes del cuerpo. Por ejemplo, cuando una persona está corriendo, la información de los receptores de frecuencia de las articulaciones permite al sistema nervioso predecir dónde estarán los pies durante cualquier fracción precisa del segundo siguiente. Por lo tanto, las señales motoras adecuadas se pueden transmitir a los músculos de las piernas para realizar las correcciones anticipatorias necesarias en la posición para que la persona no se caiga. La pérdida de esta función predictiva hace imposible que la persona corra.

Fibras nerviosas que transmiten diferentes tipos de señales y su clasificación fisiológica

Algunas señales deben transmitirse hacia o desde el sistema nervioso central con extrema rapidez; de lo contrario, la información sería inútil. Un ejemplo de esto son las señales sensoriales que informan al cerebro de las posiciones momentáneas de las piernas en cada fracción de segundo durante la carrera. En el otro extremo, algunos tipos de información sensorial, como la que representa un dolor prolongado, no necesitan transmitirse rápidamente y, por lo tanto, serán suficientes las fibras de conducción lenta. Como se muestra en**Figura 47-6.**, las fibras nerviosas vienen en todos los tamaños, de 0,5 a 20 micrómetros de diámetro; cuanto mayor sea el diámetro, mayor será la velocidad de conducción. El rango de velocidades de conducción está entre 0,5 y 120 m / seg.

Clasificación general de fibras nerviosas. Se muestra en la **Higo-ure 47-6** es una "clasificación general" y una "clasificación de nervios sensoriales" de los diferentes tipos de fibras nerviosas. En la clasificación general, las fibras se dividen en tipos A y C; las fibras de tipo A se subdividen además en fibras α, β, γ y δ.

Las fibras de tipo A son las típicas de tamaño grande y mediano. *mielinizado* fibras de los nervios espinales. Las fibras de tipo C son las pequeñas*amielínico* fibras nerviosas que conducen impulsos a baja velocidad. Las fibras C constituyen más de la mitad de las fibras sensitivas en la mayoría de los nervios periféricos, así como todas las fibras autonómicas posganglionares.

Los tamaños, velocidades de conducción y funciones de los diferentes tipos de fibras nerviosas también se dan en **Figura 47-6.**. Tenga en cuenta que algunas fibras mielinizadas grandes pueden transmitir impulsos a velocidades de hasta 120 m / s, cubriendo una distancia que es más larga que un campo de fútbol en 1 segundo. Por el contrario, las fibras más pequeñas transmiten impulsos tan lentamente como 0,5 m / s, lo que requiere unos 2 segundos para pasar del dedo gordo del pie a la médula espinal.

Clasificación alternativa utilizada por fisiología sensorial esencias. Ciertas técnicas de grabación han hecho posible separar las fibras de tipo Aα en dos subgrupos, pero estos

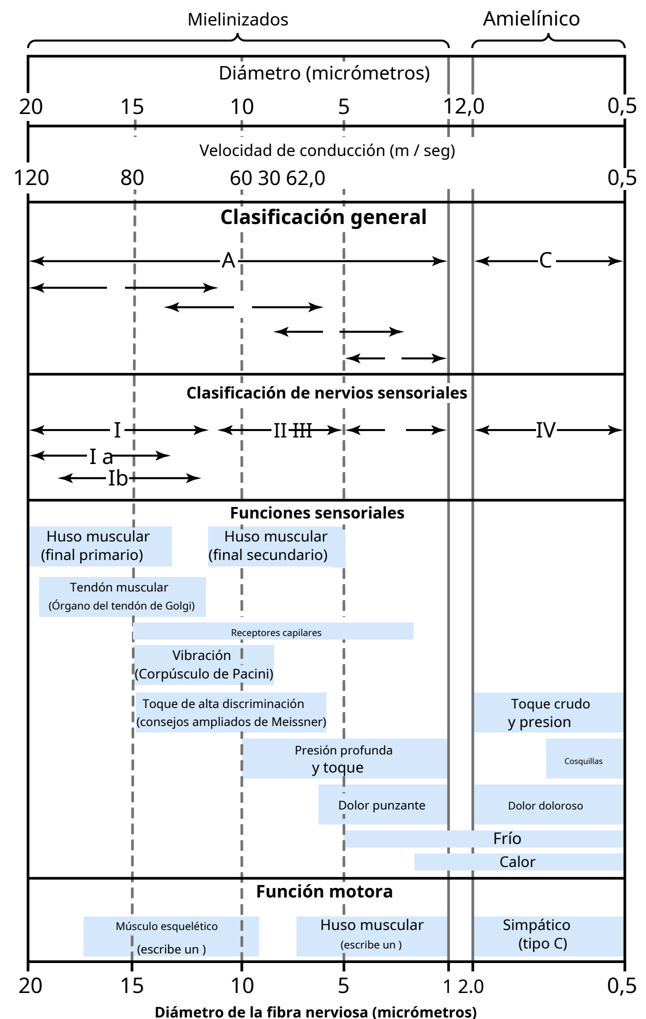


Figura 47-6. Clasificaciones fisiológicas y funciones de las fibras nerviosas.

Las mismas técnicas de grabación no pueden distinguir fácilmente entre fibras Aβ y Aγ. Por lo tanto, los fisiólogos sensoriales utilizan con frecuencia la siguiente clasificación.

Grupo Ia. Fibras de las terminaciones anuloespirales de los husos musculares (≈17 micrones de diámetro en promedio; estas fibras son fibras de tipo α A en la clasificación general).

Grupo Ib. Fibras de los órganos tendinosos de Golgi (≈16 micrómetros de diámetro en promedio; estas fibras también son fibras de tipo α A).

Grupo II. Fibras de la mayoría de los receptores táctiles cutáneos discretos y de las terminaciones en forma de flor de los husos musculares (≈8 micrómetros de diámetro en promedio; estas fibras son fibras de tipo β y γ de la clasificación general).

Grupo III. Fibras portadoras de temperatura, tacto crudo y sensaciones de dolor punzante (≈3 micrómetros de diámetro en promedio; son fibras de tipo δ en la clasificación general).

Grupo IV. Fibras amielínicas que llevan dolor, prurito, temperatura y sensaciones de tacto crudo (0,5 a 2 micrómetros de diámetro; son fibras de tipo C en la clasificación general).

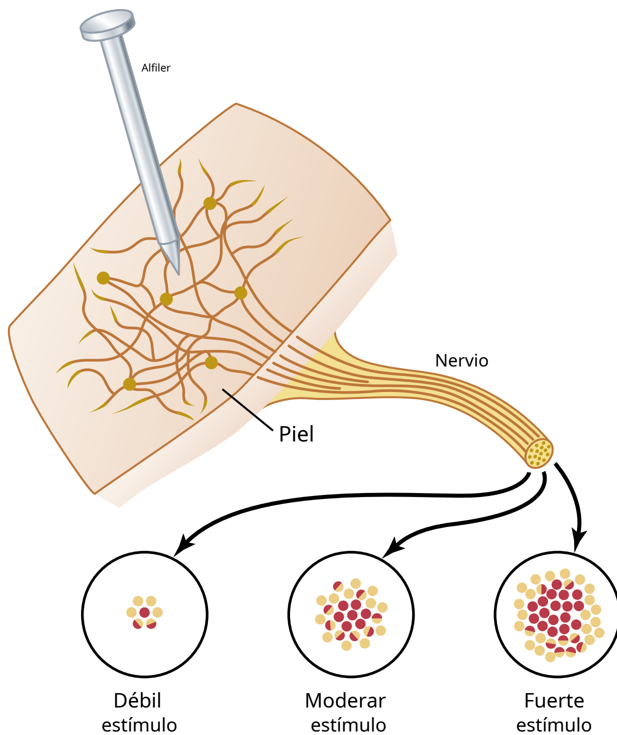


Figura 47-7. Patrón de estimulación de las fibras del dolor en un nervio que sale de un área de la piel pinchada con un alfiler. Este patrón de estimulación es un ejemplo de *suma espacial*.

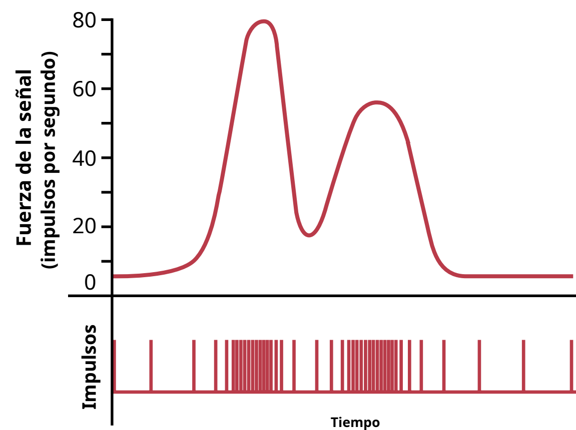


Figura 47-8. Traducción de la fuerza de la señal en una serie de impulsos nerviosos modulada por frecuencia, que muestra la fuerza de la señal *(encima)* y los impulsos nerviosos separados *(debajo)*. Esta ilustración es un ejemplo de *suma temporal*.

TRANSMISIÓN DE INTENSIDAD DE SEÑAL EN TRACTOS NERVIOSOS: SUMA ESPACIAL Y TEMPORAL

Una de las características de cada señal que siempre debe transmitirse es la intensidad de la señal, por ejemplo, la intensidad del dolor. Las diferentes gradaciones de intensidad se pueden transmitir utilizando un número creciente de fibras paralelas o enviando más potenciales de acción a lo largo de una sola fibra. Estos dos mecanismos se denominan, respectivamente, *suma espacial* y *suma temporal*.

Suma espacial. Figura 47-7. muestra el fenómeno de *suma espacial*, por lo que el aumento de la intensidad de la señal se transmite utilizando un número cada vez mayor de fibras. Esta figura muestra una sección de piel inervada por un gran número de fibras dolorosas paralelas. Cada una de estas fibras arboriza en cientos de minutos *terminaciones nerviosas libres* que sirven como receptores del dolor. El grupo completo de fibras de una fibra de dolor cubre con frecuencia un área de piel de hasta 5 centímetros de diámetro. Esta zona se llama *campo receptor* de esa fibra. El número de finales es grande en el centro del campo pero disminuye hacia la periferia. También se puede ver en la figura que las fibrillas arborizantes se superponen a las de otras fibras del dolor. Por lo tanto, un pinchazo en la piel generalmente estimula las terminaciones de muchas fibras diferentes del dolor simultáneamente. Cuando el pinchazo está en el centro del campo receptivo de una fibra de dolor en particular, el grado de estimulación de esa fibra es mucho mayor que cuando está en la periferia del campo debido al mayor número de terminaciones nerviosas libres en el medio del campo.

Así, la parte inferior de Figura 47-7. muestra tres vistas de la sección transversal del haz de nervios que sale del área de la piel. A la izquierda está el efecto de un estímulo débil, con solo una fibra nerviosa en el medio del haz estimulada fuertemente (representada por la fibra de color rojo), mientras que varias fibras adyacentes son estimuladas débilmente (fibras medio rojas). Las otras dos vistas de la sección transversal del nervio muestran el efecto de un estímulo moderado y un estímulo fuerte, con la estimulación progresiva de más fibras. Por lo tanto, las señales más fuertes se propagan a más y más fibras, un fenómeno llamado *suma espacial*.

Suma temporal. Un segundo medio para transmitir señales de fuerza creciente es aumentando la *frecuencia* de impulsos nerviosos en cada fibra, llamado *suma temporal*. Figura 47-8. demuestra este fenómeno, mostrando una fuerza de señal cambiante en la parte superior y los impulsos reales transmitidos por la fibra nerviosa en la parte inferior.

TRANSMISIÓN Y TRATAMIENTO DE SEÑALES EN PISCINAS NEURONALES

El sistema nervioso central está compuesto por miles o millones de grupos neuronales; algunos de estos grupos contienen pocas neuronas, mientras que otros tienen un gran número. Por ejemplo, toda la corteza cerebral podría considerarse como una gran reserva neuronal. Otros conjuntos neuronales incluyen los diferentes ganglios basales y los núcleos específicos del tálamo, el cerebelo, el mesencéfalo, la protuberancia y la médula. Además, toda la materia gris dorsal de la médula espinal podría considerarse una gran reserva de neuronas.

Cada grupo neuronal tiene su propia organización especial que hace que procese señales de una manera única, lo que permite que el consorcio total de grupos logre el

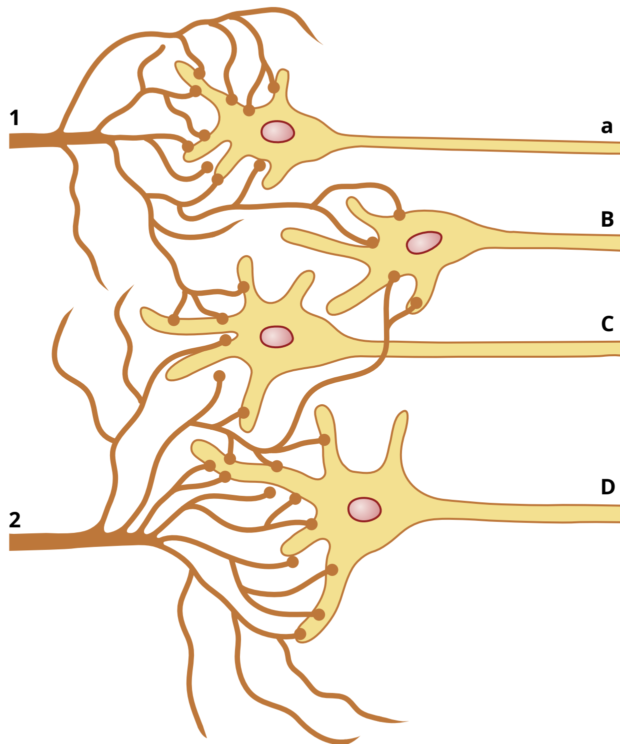


Figura 47-9. Organización básica de un grupo neuronal. Consulte el texto para obtener más detalles.

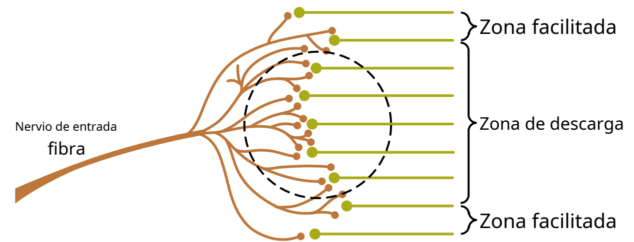


Figura 47-10. "Zonas de descarga "y" facilitada "de una reserva neuronal.

multitud de funciones del sistema nervioso. Sin embargo, a pesar de sus diferencias en función, las piscinas también tienen muchos principios de función similares, que se describen en las siguientes secciones.

RELEVACIÓN DE SEÑALES A TRAVÉS DE PISCINAS NEURONALES

Organización de neuronas para transmitir señales.

Figura 47-9. es un diagrama esquemático de varias neuronas en un grupo neuronal, que muestra las fibras de entrada a la izquierda y las fibras de "salida" a la derecha. Cada fibra de entrada se divide de cientos a miles de veces, proporcionando mil o más fibrillas terminales que se extienden a un área grande en el grupo para hacer sinapsis con dendritas o cuerpos celulares de las neuronas en el grupo. Por lo general, las dendritas también se arborizan y se esparcen de cientos a miles de micrómetros en la piscina.

El área neuronal estimulada por cada fibra nerviosa entrante se llama su *campo estimulante*. Tenga en cuenta que un gran número de terminales de cada fibra de entrada se encuentran en la neurona más cercana en su "campo", pero progresivamente menos terminales se encuentran en las neuronas más alejadas.

Estímulos de umbral y subumbral: excitación o facilitación. Como se discutió en Capítulo 46, la descarga de una sola terminal presináptica excitadora casi nunca causa un potencial de acción en una neurona postsináptica. En cambio, una gran cantidad de terminales de entrada deben descargarse en la misma neurona, ya sea simultáneamente o en rápida sucesión.

para causar excitación. Por ejemplo, en**Figura 47-9.**, supongamos que deben descargarse seis terminales casi simultáneamente para excitar cualquiera de las neuronas. Tenga en cuenta que*fibra de entrada 1* tiene terminales más que suficientes para causar *neurona a* para descargar. Se dice que el estímulo de la fibra de entrada 1 a esta neurona es un*estímulo excitador;* también se llama *estímulo supraumbral* porque está por encima del umbral requerido para la excitación.

La fibra de entrada 1 también aporta terminales a las neuronas byc, pero no lo suficiente como para causar excitación. No obstante, la descarga de estas terminales hace que sea más probable que ambas neuronas se exciten con las señales que llegan a través de otras fibras nerviosas entrantes. Por lo tanto, se dice que los estímulos de estas neuronas son*subumbral*, y se dice que las neuronas son *facilitado*. Del mismo modo, para*fibra de entrada 2*, el estímulo para *neurona d* es un estímulo supraumbral, y los estímulos para *neuronas b* y

C son estímulos subumbrales, pero facilitadores.

Figura 47-9. representa una versión altamente condensada de un grupo neuronal porque cada fibra nerviosa de entrada generalmente proporciona un número masivo de terminales ramificadas a cientos o miles de neuronas en su "campo" de distribución, como se muestra en **Figura 47-10.**. En la parte central del campo de esta figura, designada por el área encerrada en un círculo, todas las neuronas son estimuladas por la fibra entrante. Por lo tanto, se dice que este es el*zona de descarga* de la fibra entrante, también llamada *zona excitada* o *zona liminal*. A cada lado, las neuronas se facilitan pero no se excitan; estas áreas se llaman*zona facilitada*, también llamado el *zona subumbral* o *zona subliminal*.

Inhibición de un grupo neuronal. Algunas fibras entrantes inhiben las neuronas, en lugar de excitarlas. Este mecanismo es el opuesto a la facilitación, y todo el campo de las ramas inhibidoras se llama*zona inhibitoria*. El grado de inhibición en el centro de esta zona es grande debido al gran número de terminaciones en el centro y se vuelve progresivamente menor hacia sus bordes.

Divergencia de señales que pasan a través de grupos neuronales

A menudo, es importante que las señales débiles que entran en un grupo neuronal exciten un número mucho mayor de fibras nerviosas que salen del grupo. Este fenómeno se llama*divergencia*. Se producen dos tipos principales de divergencia y tienen propósitos completamente diferentes.

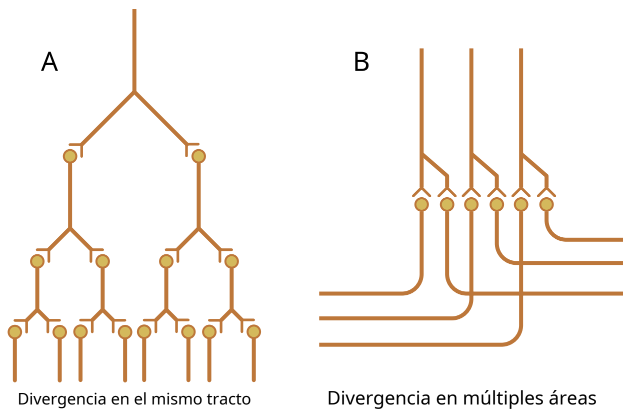


Figura 47-11. "Divergencia "en las vías neuronales. **A,** Divergencia dentro de una vía para causar "amplificación" de la señal. **B,** Divergencia en múltiples tractos para transmitir la señal a áreas separadas.

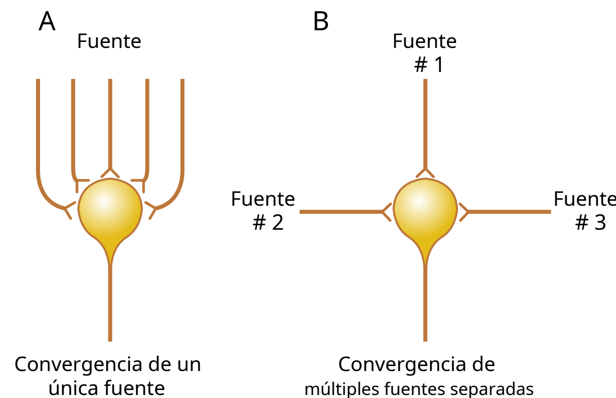


Figura 47-12. Convergencia de múltiples fibras de entrada en una sola neurona. **A,** Varias fibras de entrada de una sola fuente. **B,** Fibras de entrada de varias fuentes independientes.

Un *amplificando* El tipo de divergencia se muestra en **Figura 47-11.***A*. Amplificar la divergencia significa simplemente que una señal de entrada se propaga a un número creciente de neuronas a medida que pasa a través de órdenes sucesivas de neuronas en su camino. Este tipo de divergencia es característico de la vía corticoespinal en su control de los músculos esqueléticos, con una sola célula piramidal grande en la corteza motora capaz, en condiciones muy facilitadas, de excitar tantos como 10.000 fibras musculares.

El segundo tipo de divergencia, que se muestra en **Figura 47-11.***B*, es *divergencia en múltiples extensiones*. En este caso, la señal se transmite en dos direcciones desde la piscina. Por ejemplo, la información transmitida por las columnas dorsales de la médula espinal toma dos cursos en la parte inferior del cerebro: (1) hacia el cerebelo; y (2) a través de las regiones inferiores del cerebro hasta el tálamo y la corteza cerebral. Asimismo, en el tálamo, casi toda la información sensorial se transmite a estructuras aún más profundas del tálamo y, al mismo tiempo, a regiones discretas de la corteza cerebral.

Convergencia de señales

*Convergencia*Significa señales de múltiples entradas que se unen para excitar una sola neurona. **Figura 47-12.***A* muestra *convergencia de una sola fuente*es decir, múltiples terminales de un solo tracto de fibra entrante terminan en la misma neurona. La importancia de este tipo de convergencia es que las neuronas casi nunca son excitadas por un potencial de acción de una sola terminal de entrada. Sin embargo, los potenciales de acción que convergen en la neurona desde múltiples terminales proporcionan suficiente suma espacial para llevar la neurona al umbral requerido para la descarga.

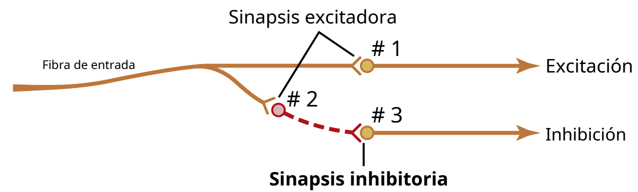


Figura 47-13. Circuito inhibitorio. La neurona 2 es una neurona inhibidora.

La convergencia también puede resultar de las señales de entrada (excitador o inhibitorio) *de múltiples fuentes*, como se muestra en **Figura 47-12.***B*. Por ejemplo, las interneuronas de la médula espinal reciben señales convergentes de lo siguiente: (1) fibras nerviosas periféricas que entran en la médula; (2) fibras proprioespinales que pasan de un segmento del cordón a otro; (3) fibras corticoespinales de la corteza cerebral; y (4) varias otras vías largas que descienden del cerebro a la médula espinal. Luego, las señales de las interneuronas convergen en las neuronas motoras anteriores para controlar la función muscular.

Tal convergencia permite *suma* de información de diferentes fuentes, y la respuesta resultante es un efecto sumado de todos los diferentes tipos de información. La convergencia es uno de los medios importantes mediante los cuales el sistema nervioso central correlaciona, suma y clasifica diferentes tipos de información.

Circuito neuronal con señales de salida tanto excitadoras como inhibidoras

A veces, una señal entrante a un grupo neuronal provoca una señal excitadora de salida que va en una dirección y, al mismo tiempo, una señal inhibidora que va a otra parte. Por ejemplo, al mismo tiempo que un conjunto de neuronas en la médula espinal transmite una señal excitadora para provocar el movimiento hacia adelante de una pierna, se transmite una señal inhibidora a través de un conjunto separado de neuronas para inhibir los músculos de la parte posterior del cuerpo. pierna para que no se opongan al movimiento hacia adelante. Este tipo de circuito es característico para controlar todos los pares de músculos antagonistas; se llama el*circuito de inhibición recíproca*.

Figura 47-13. muestra los medios mediante los cuales se logra la inhibición. La fibra de entrada excita directamente la vía de salida excitadora, pero estimula un intermedio*neurona inhibidora* (neurona 2), que secreta un tipo diferente de sustancia transmisora para inhibir la segunda vía de salida del grupo. Este tipo de circuito también es importante para prevenir la hiperactividad en muchas partes del cerebro.

PROLONGACIÓN DE UNA SEÑAL POR UNA PISCINA NEURONAL: DESPUÉS DEL DESCARGA

Hasta ahora, hemos considerado señales que simplemente se transmiten a través de grupos neuronales. Sin embargo, en muchos casos, una señal que ingresa a una piscina provoca una descarga de salida prolongada, denominada*después del alta*, que dura unos pocos milisegundos hasta varios minutos después de que finaliza la señal entrante. Los mecanismos más importantes por los que se produce la posdescarga se describen en las siguientes secciones.

Posdescarga sináptica. Cuando las sinapsis excitadoras se descargan en la superficie de las dendritas o el soma de una neurona, se desarrolla un potencial eléctrico postsináptico en la neurona que dura muchos milisegundos, especialmente cuando están involucradas algunas de las sustancias transmisoras sinápticas de acción prolongada. Mientras dure este potencial, puede continuar excitando a la neurona, haciendo que transmita un tren continuo de impulsos de salida, como se explicó en Capítulo 46. Por lo tanto, como resultado solo de este mecanismo de descarga posterior sináptica, es posible que una única señal de entrada instantánea provoque una salida de señal sostenida (una serie de descargas repetitivas) que dure muchos milisegundos.

Circuito reverberatorio (oscilatorio) como causa de prolongación de la señal. Uno de los circuitos más importantes de todo el sistema nervioso es el *reverberatorio* o *circuito oscilatorio*. Dichos circuitos son causados por retroalimentación positiva dentro del circuito neuronal que retroalimenta para volver a excitar la entrada del mismo circuito. En consecuencia, una vez estimulado, el circuito puede descargar repetidamente durante mucho tiempo.

Varias posibles variedades de circuitos reverberatorios se muestran en **Figura 47-14.**. El más simple, mostrado en**Figura 47-14.*A***, involucra solo una neurona. En este caso, la neurona de salida envía una fibra nerviosa colateral de regreso a sus propias dendritas o soma para reestimularse. Aunque la importancia de este tipo de circuito no está clara, teóricamente, una vez que la neurona se descarga, los estímulos de retroalimentación podrían mantener la descarga de la neurona durante un tiempo prolongado a partir de entonces.

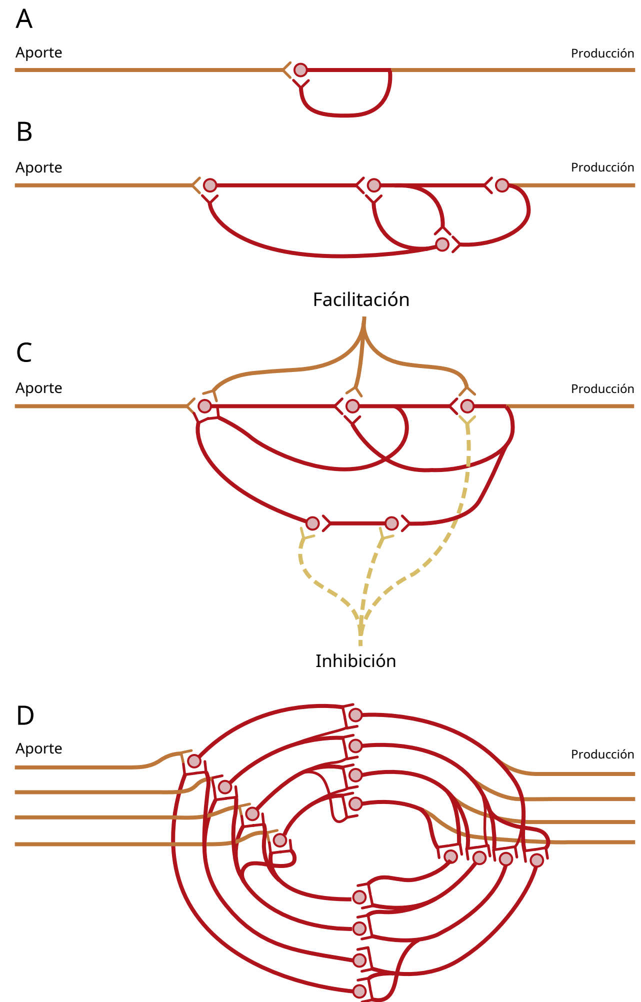


Figura 47-14 A – D, Circuitos reverberatorios de complejidad creciente.

Figura 47-14.*B* muestra algunas neuronas adicionales en el circuito de retroalimentación, lo que provoca un mayor retraso entre la descarga inicial y la señal de retroalimentación. **Figura 47-14.*C*** muestra un sistema más complejo en el que tanto las fibras facilitadoras como las inhibidoras inciden en el circuito reverberante. Una señal facilitadora mejora la intensidad y frecuencia de la reverberación, mientras que una señal inhibidora deprime o detiene la reverberación.

Figura 47-14.*D* muestra que la mayoría de las vías reverberantes están constituidas por muchas fibras paralelas. En cada estación celular, las fibrillas terminales se extienden ampliamente. En tal sistema, la señal reverberante total puede ser débil o fuerte, dependiendo de cuántas fibras nerviosas paralelas estén momentáneamente involucradas en la reverberación.

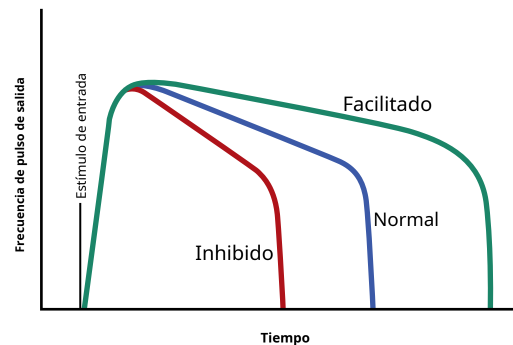


Figura 47-15. Patrón típico de la señal de salida de un circuito de reverberación después de un estímulo de entrada único, que muestra los efectos de facilitación e inhibición.

Características de la prolongación de la señal de un circuito reverberatorio. **Figura 47-15.** muestra señales de salida de un circuito reverberatorio típico. El estímulo de entrada puede durar solo 1 milisegundo más o menos y, sin embargo, la salida puede durar muchos milisegundos o incluso minutos. La figura demuestra que la intensidad de la señal de salida generalmente aumenta a un valor alto al comienzo de la reverberación y luego disminuye hasta un punto crítico, en el que cesa repentinamente por completo. La causa de este cese repentino de la reverberación es la fatiga de las uniones sinápticas en el circuito. La fatiga más allá de un cierto nivel crítico reduce la estimulación de

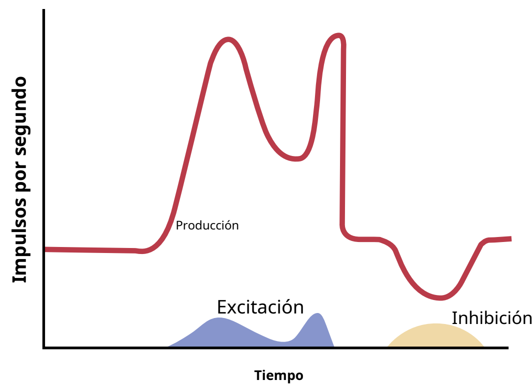


Figura 47-16. Salida continua de un circuito reverberante o un grupo de neuronas que se descargan intrínsecamente. Esta figura también muestra el efecto de las señales de entrada excitadoras o inhibidoras.

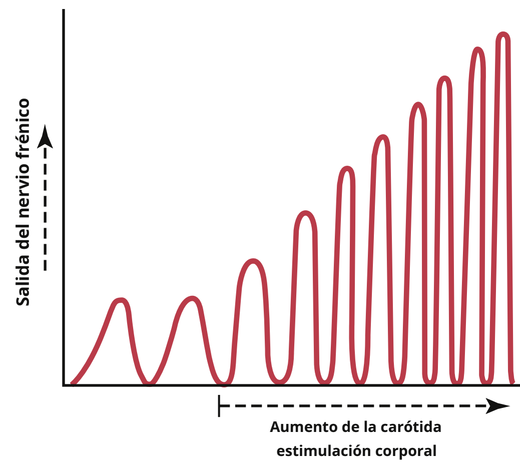


Figura 47-17. La salida rítmica de impulsos nerviosos sumados desde el centro respiratorio, muestra que la estimulación progresivamente creciente del cuerpo carotídeo aumenta tanto la intensidad como la frecuencia de la señal del nervio frénico al diafragma para aumentar la respiración.

la siguiente neurona en el circuito por debajo del nivel de umbral, de modo que la retroalimentación del circuito se interrumpe repentinamente.

La duración de la señal total antes del cese también puede controlarse mediante señales de otras partes del cerebro que inhiben o facilitan el circuito. Estos patrones de señales de salida se registran a partir de los nervios motores que excitan un músculo involucrado en un reflejo flexor después de la estimulación del pie con dolor (como se muestra más adelante en**Figura 47-18.**).

Salida de señal continua de algunos circuitos neuronales

Algunos circuitos neuronales emiten señales de salida de forma continua, incluso sin señales de entrada excitadoras. Al menos dos mecanismos pueden causar este efecto: (1) descarga neuronal intrínseca continua; y (2) señales reverberatorias continuas.

Descarga continua causada por excitabilidad neuronal intrínseca. Las neuronas, al igual que otros tejidos excitables, se descargan repetidamente si su nivel de potencial de membrana excitadora se eleva por encima de cierto nivel de umbral. Los potenciales de membrana de muchas neuronas, incluso normalmente, son lo suficientemente altos como para hacer que emitan impulsos continuamente. Este fenómeno ocurre especialmente en muchas de las neuronas del cerebelo, así como en la mayoría de las interneuronas de la médula espinal. Las velocidades a las que estas células emiten impulsos pueden incrementarse mediante señales excitadoras o disminuirse mediante señales inhibitorias; Las señales inhibitorias a menudo pueden reducir la velocidad de disparo a cero.

Señales continuas emitidas por circuitos reverberantes como medio para transmitir información. Un circuito reverberante que no se fatiga lo suficiente como para detener la reverberación es una fuente de impulsos continuos. Además, los impulsos excitadores que entran en la piscina reverberante pueden aumentar la señal de salida, mientras que la inhibición puede disminuir o incluso extinguir la señal.

Figura 47-16. muestra una señal de salida continua de un grupo de neuronas. La piscina puede estar emitiendo impulsos debido a la excitabilidad neuronal intrínseca o como resultado de la reverberación. Tenga en cuenta que una señal de entrada excitadora aumenta en gran medida la señal de salida, mientras que una señal de entrada inhibitoria la reduce en gran medida. Estudiantes que son familiarizado con los transmisores de radio reconocerá que esto es un *onda portadora* tipo de transmisión de información. Es decir, las señales de control excitatorias e inhibitorias no son las*porque* de la señal de salida, pero lo hacen *control* su nivel cambiante de intensidad. Tenga en cuenta que*este sistema de onda portadora permite una disminución en la intensidad de la señal, así como un aumento,* mientras que hasta este punto, los tipos de transmisión de información que hemos discutido han sido principalmente información positiva en lugar de información negativa. El sistema nervioso autónomo utiliza este tipo de transmisión de información para controlar funciones como el tono vascular, el tono intestinal, el grado de constricción del iris en el ojo y la frecuencia cardíaca. Es decir, la señal de excitación nerviosa a cada una de estas áreas puede incrementarse o disminuirse mediante señales de entrada accesorias en la vía neuronal reverberante.

Salida de señal rítmica

Muchos circuitos neuronales emiten señales de salida rítmicas, por ejemplo, una señal respiratoria rítmica se origina en los centros respiratorios de la médula y la protuberancia. Esta señal rítmica respiratoria continúa durante toda la vida. Otras señales rítmicas, como las que provocan los movimientos de rascado de la pata trasera de un perro o los movimientos de caminar de cualquier animal, requieren estímulos de entrada en los circuitos respectivos para iniciar las señales rítmicas.

Se ha descubierto que todas o casi todas las señales rítmicas que se han estudiado experimentalmente son el resultado de circuitos reverberantes o una sucesión de circuitos reverberantes secuenciales que alimentan señales excitadoras o inhibidoras en una vía circular de un grupo neuronal al siguiente.

Las señales excitadoras o inhibidoras también pueden aumentar o disminuir la amplitud de la salida de la señal rítmica. **Figura 47-17.**, por ejemplo, muestra cambios en la salida de la señal respiratoria en el nervio frénico. Cuando el cuerpo carotídeo es estimulado por la deficiencia de oxígeno arterial, tanto la frecuencia como la amplitud de la señal de salida rítmica respiratoria aumentan progresivamente.

INESTABILIDAD Y ESTABILIDAD DE CIRCUITOS NEURONALES

Casi todas las partes del cerebro se conectan directa o indirectamente con todas las demás, lo que crea un serio desafío. Si la primera parte excita a la segunda, la segunda a la tercera, la tercera a la cuarta, y así sucesivamente hasta que finalmente la señal vuelva a excitar la primera parte, entonces una señal excitadora que ingrese a cualquier parte del cerebro desencadenaría un ciclo continuo de reactivación. -excitación de todas las partes. Si este ciclo ocurriera, el cerebro se vería inundado por una masa de señales reverberantes incontroladas, señales que no transmitirían información pero, sin embargo, consumirían los circuitos del cerebro para que ninguna de las señales informativas pudiera transmitirse. Tal efecto ocurre en áreas extensas del cerebro durante*ataques de epilepcia*. ¿Cómo evita el sistema nervioso central que este efecto ocurra todo el tiempo? La respuesta radica principalmente en dos mecanismos básicos que funcionan en todo el sistema nervioso central: (1) circuitos inhibidores; y (2) fatiga de las sinapsis.

CIRCUITOS INHIBITORIOS COMO MECANISMO PARA ESTABILIZAR EL FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA NERVIOSO

Dos tipos de circuitos inhibidores en áreas extensas del cerebro ayudan a prevenir la propagación excesiva de señales: (1) circuitos de retroalimentación inhibitoria que regresan desde los extremos de las vías de regreso a las neuronas excitadoras iniciales de las mismas vías (estos circuitos ocurren en prácticamente todos los nervios sensoriales). vías e inhiben las neuronas de entrada o las neuronas intermedias en la vía sensorial cuando los terminales se excitan demasiado); y (2) algunos grupos neuronales que ejercen un gran control inhibitorio sobre áreas extensas del cerebro (p. ej., muchos de los ganglios basales ejercen influencias inhibidoras en todo el sistema de control muscular).

LA FATIGA SINÁPTICA COMO MEDIO DE ESTABILIZAR EL SISTEMA NERVIOSO

La fatiga sináptica significa simplemente que la transmisión sináptica se vuelve progresivamente más débil cuanto más prolongado e intenso es el período de excitación. **Figura 47-18.** muestra tres registros sucesivos de un reflejo flexor provocado en un animal causado por infligir dolor en la planta de la pata. Observe en cada registro que la fuerza de la contracción "disminuye" progresivamente, es decir, su fuerza disminuye. Gran parte de este efecto es causado por*fatiga* de sinapsis en el circuito reflejo flexor. Además, cuanto más corto sea el intervalo entre sucesivos reflejos flexores, menor será la intensidad de la respuesta refleja subsiguiente.

Ajuste automático a corto plazo de la sensibilidad de la vía mediante el mecanismo de fatiga. Las vías neuronales que se utilizan en exceso suelen fatigarse rápidamente, por lo que su sensibilidad disminuye. Por el contrario, aquellos que están infrautilizados descansan y su sensibilidad aumenta.

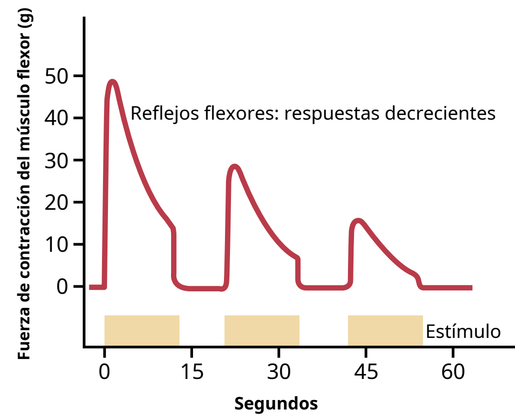


Figura 47-18. Reflejos flexores sucesivos que muestran fatiga de conducción a través de la vía refleja.

Así, la fatiga y la recuperación de la fatiga constituyen un medio importante a corto plazo de moderar las sensibilidades de los diferentes circuitos del sistema nervioso. Estas funciones ayudan a mantener los circuitos operando en un rango de sensibilidad que permite un funcionamiento efectivo.

Cambios a largo plazo en la sensibilidad sináptica causados por la regulación a la baja o al alza automática de los receptores sinápticos. Las sensibilidades a largo plazo de las sinapsis se pueden cambiar enormemente regulando al alza el número de proteínas receptoras en los sitios sinápticos cuando hay baja actividad y regulando negativamente los receptores cuando hay hiperactividad. El mecanismo de este proceso es el siguiente. Las proteínas receptoras se forman constantemente por el sistema endoplásmico reticular-aparato de Golgi y se insertan constantemente en la membrana sináptica de la neurona receptora. Sin embargo, cuando las sinapsis se utilizan en exceso de modo que los excesos de sustancia transmisora se combinan con las proteínas receptoras, muchos de estos receptores se inactivan y se eliminan de la membrana sináptica.

De hecho, es una suerte que la regulación positiva y negativa de los receptores, así como otros mecanismos de control para ajustar la sensibilidad sináptica, ajusten continuamente la sensibilidad en cada circuito hasta casi el nivel exacto requerido para un funcionamiento adecuado. Considere por un momento lo grave que sería si las sensibilidades de sólo algunos de estos circuitos fueran anormalmente altas; entonces cabría esperar calambres musculares, convulsiones, trastornos psicóticos, alucinaciones, tensión mental u otros trastornos nerviosos casi continuos. Afortunadamente, los controles automáticos normalmente reajustan la sensibilidad de los circuitos a rangos controlables de reactividad cada vez que los circuitos comienzan a estar demasiado activos o demasiado deprimidos.

Bibliografía

Anvarian Z, Mykytyn K, Mukhopadhyay S, et al: Señalización celular por cilios primarios en el desarrollo, función orgánica y enfermedad. Nat Rev Nephrol 15: 199, 2019.

Bennett DL, Clark AJ, Huang J, et al: El papel de los canales de sodio dependientes de voltaje en la señalización del dolor. Physiol Rev 99: 1079, 2019.

Bokiniec P, Zampieri N, Lewin GR, Poulet JF: Los circuitos neuronales de la percepción térmica. Curr Opin Neurobiol 2:98, 2018.

Chiu CQ, Barberis A, Higley MJ: Preservar el equilibrio: diversas formas de plasticidad sináptica GABAérgica a largo plazo. Nat Rev Neurosci 20: 272, 2019.

Fettiplace R, Kim KX: La fisiología de los canales de transducción mecanoeléctricos en la audición. Physiol Rev 94: 951, 2014.

Gallivan JP, Chapman CS, Wolpert DM, Flanagan JR: Toma de decisiones en control sensoriomotor. Nat Rev Neurosci 19: 519, 2018.

Maßberg D, Hatt H: Receptores olfativos humanos: nuevas funciones celulares fuera de la nariz. Physiol Rev 98: 1739, 2018.

Murata Y, Colonnese MT: Circuitos inhibidores talámicos y desarrollo de la actividad de la red. Brain Res 1706: 13, 2019.

Pangrsic T, Singer JH, Koschak A: Canales de calcio dependientes de voltaje: actores clave en la codificación sensorial en la retina y el oído interno. Physiol Rev 98: 2063, 2018.

Proske U, Gandevia SC: Sentidos cinestésicos. Compr Physiol 8: 1157, 2018.

Robertson CE, Baron-Cohen S. Percepción sensorial en el autismo. Nat Rev Neurosci 18: 671, 2017.

Roelfsema PR, Holtmaat A: Control de la plasticidad sináptica en redes corticales profundas. Nat Rev Neurosci 19: 166, 2018.

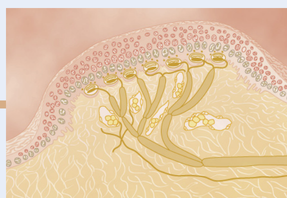
Roper SD, Chaudhari N: Papilas gustativas: células, señales y sinapsis. Nat Rev Neurosci 18: 485, 2017.

Singh A: actividad oscilatoria en los circuitos neurales cortico-ganglios basales-talámicos en la enfermedad de Parkinson. Eur J Neurosci 48: 2869, 2018.

Sjöström PJ, Rancz EA, Roth A, Häusser M: Excitabilidad dendrítica y plasticidad sináptica. Physiol Rev 88: 769, 2008.

Solinski HJ, Hoon MA: Células y circuitos para termosensación en mamíferos. Neurosci Lett 690: 167, 2019.

Stein BE, Stanford TR, Rowland BA: Desarrollo de la integración multisensorial desde la perspectiva de la neurona individual. Nat Rev Neurosci 15: 520, 2014.



CAPÍTULO 4 8

Sensaciones somáticas: I.Organización general, sentidos táctiles y posicionales

los *sentidos somáticos* son los mecanismos nerviosos que recopilan información sensorial de todo el cuerpo. Estos sentidos contrastan con los*Sentidos especiales*, que significa específicamente visión, oído, olfato, gusto y equilibrio.

CLASIFICACIÓN DE LOS SENTIDOS SOMÁTICOS

Los sentidos somáticos se pueden clasificar en tres tipos fisiológicos: (1) el *sentidos somáticos mecanorreceptivos*, que incluyen tanto *táctil* y *posición* sensaciones que son estimuladas por el desplazamiento mecánico de algún tejido del cuerpo; (2) el*sentidos termorreceptivos*, que detectan el calor y el frío; y (3) el*sentido del dolor*, que se activa por factores que dañan los tejidos.

Este capítulo trata sobre los sentidos táctiles y de posición mecanorreceptivos. EnCapítulo 49, se discuten los sentidos termorreceptivo y del dolor. Los sentidos táctiles incluyen *tacto, presión, vibración,* y *cosquillas* sentidos, y los sentidos de posición incluyen *posición estática* y *tasa de movimiento* Sentidos.

Otras clasificaciones de sensaciones somáticas. Las sensaciones somáticas también se agrupan a menudo en otras clases, de la siguiente manera:

Sensaciones extrareceptivas son los de la superficie del cuerpo. *Sensaciones propioceptivas* son las relacionadas con el estado físico del cuerpo, incluidas las sensaciones de posición, las sensaciones de los tendones y músculos, las sensaciones de presión en la planta de los pies e incluso la sensación de equilibrio, que a menudo se considera una sensación "especial" en lugar de una sensación somática .

Sensaciones viscerales son los de las vísceras del cuerpo. Cuando se usa este término, generalmente se hace referencia específicamente a las sensaciones de los órganos internos.

Sensaciones profundas son los que provienen de tejidos profundos, como fascias, músculos y huesos. Incluyen principalmente presión, dolor y vibración “profundos”.

DETECCIÓN Y TRANSMISIÓN DE SENSACIONES TÁCTILES

Interrelaciones entre las sensaciones táctiles de tacto, presión y vibración. Aunque el tacto, la presión y la vibración se clasifican con frecuencia como sensaciones separadas, todos son detectados por los mismos tipos de receptores. Hay tres diferencias principales entre ellos: (1) la sensación táctil generalmente resulta de la estimulación de los receptores táctiles en la piel o en los tejidos inmediatamente debajo de la piel; (2) la sensación de presión generalmente resulta de la deformación de tejidos más profundos; y (3) la sensación de vibración resulta de señales sensoriales rápidamente repetitivas; sin embargo, se utilizan algunos de los mismos tipos de receptores que los del tacto y la presión.

Receptores táctiles. Hay al menos seis tipos de receptores táctiles completamente diferentes, pero también existen muchos más similares a estos. Algunos se mostraron en**Figura 47-1** (capítulo previo); sus características especiales son las siguientes.

Primero, algunos *terminaciones nerviosas libres*, que se encuentran en todos-donde en la piel y en muchos otros tejidos, se puede detectar el tacto y la presión. Por ejemplo, incluso un contacto leve con la córnea del ojo, que no contiene ningún otro tipo de terminación nerviosa además de las terminaciones nerviosas libres, puede provocar sensaciones de tacto y presión.

En segundo lugar, un receptor táctil con gran sensibilidad es el *Corpúsculo de Meissner* (ilustrado en **Figura 47-1** y **Figura 48-1**), una terminación nerviosa encapsulada alargada de una fibra nerviosa sensorial mielinizada grande (tipo Aβ). Dentro de la cápsula hay muchos filamentos nerviosos terminales ramificados. Estos corpúsculos están presentes en las partes no vellosas de la piel y son particularmente abundantes en las yemas de los dedos, los labios y otras áreas de la piel donde la capacidad de una persona para discernir las ubicaciones espaciales de las sensaciones táctiles está altamente desarrollada. Los corpúsculos de Meissner se adaptan en una fracción de segundo después de ser estimulados, lo que significa que son particularmente sensibles al movimiento de objetos sobre la superficie de la piel, así como a las vibraciones de baja frecuencia.

En tercer lugar, las yemas de los dedos y otras áreas que contienen una gran cantidad de corpúsculos de Meissner también suelen contener una gran cantidad de *receptores táctiles de punta expandida*, uno de los cuales es *Discos de Merkel*, se muestra en la **Figura 48-1.** Las partes peludas de la piel también contienen un número moderado de receptores de punta expandidos, aunque casi no tienen corpúsculos de Meissner. Estos receptores se diferencian de los corpúsculos de Meissner en que transmiten una señal inicialmente fuerte pero que se adapta parcialmente y luego una señal continua más débil que se adapta solo lentamente. Por lo tanto, son

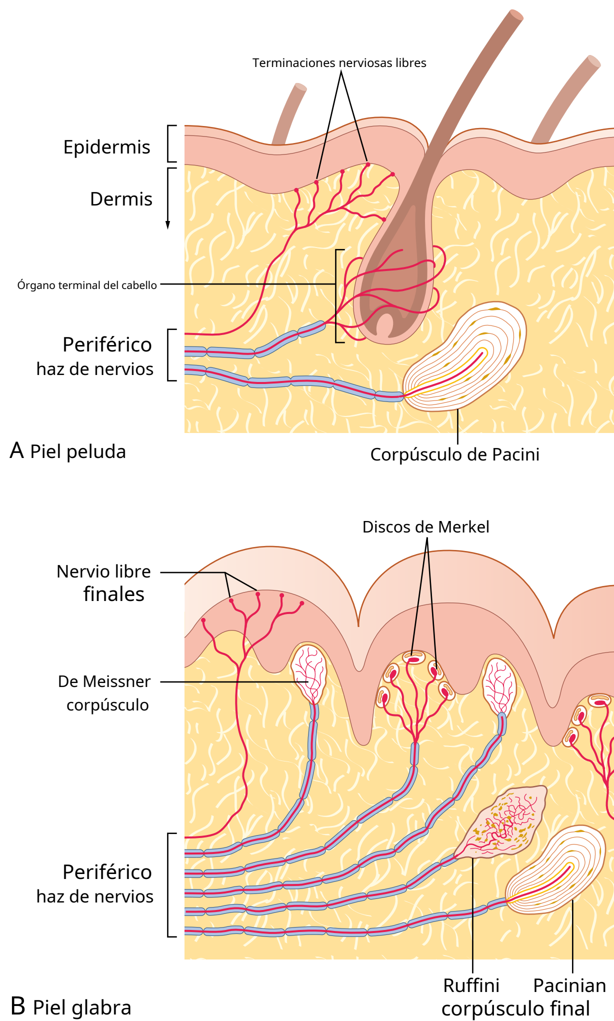


Figura 48-1. Mecanorreceptores en la piel. Tenga en cuenta los grupos de discos de Merkel ubicados en la epidermis basal y que se conectan a una única fibra mielinizada grande. Las células de Meissner también se encuentran en la epidermis basal, bordeando los bordes de las crestas papilares, mientras que los corpúsculos de Pacini y las terminaciones de Ruffini se encuentran en la dermis; una fibra mielinizada inerva cada uno de estos órganos receptores.

responsable de emitir señales de estado estable que le permiten a uno determinar el contacto continuo de los objetos contra la piel.

Los discos de Merkel a menudo se agrupan en un órgano receptor llamado *toque domos*, que se proyectan hacia arriba contra la parte inferior del epitelio de la piel. Esta proyección hacia arriba hace que el epitelio en este punto sobresalga hacia afuera, creando así una cúpula y constituyendo un receptor extremadamente sensible. También tenga en cuenta en**Figura 48-1** que todo el grupo de discos de Merkel está inervado por una única fibra nerviosa mielinizada grande (tipo Aβ). Estos receptores, junto con los corpúsculos de Meissner discutidos anteriormente, juegan un papel extremadamente importante en la localización de las sensaciones táctiles en áreas específicas de la superficie del cuerpo y en la determinación de la textura de lo que se siente.

Cuarto, un ligero movimiento de cualquier vello del cuerpo estimula una fibra nerviosa que se entrelaza con su base. Así, cada cabello y su fibra nerviosa basal, llamada *órgano del cabello* (**Figura 48-1**), también son receptores táctiles. Un receptor se adapta fácilmente y, como los corpúsculos de Meissner, detecta principalmente lo siguiente: (1) movimiento de objetos en la superficie del cuerpo; o (2) contacto inicial con el cuerpo.

En quinto lugar, en las capas más profundas de la piel y también en tejidos internos aún más profundos hay muchos *Los finales de Ruffini*, que son terminaciones encapsuladas de múltiples ramas, como se muestra en **Figura 47-1** y **Figura 48-1**. Estas terminaciones se adaptan muy lentamente y, por lo tanto, son importantes para señalar estados continuos de deformación de los tejidos, tales como señales de presión y contacto prolongadas intensas. También se encuentran en cápsulas articulares y ayudan a señalar el grado de rotación articular.

Sexto, *Corpúsculos de Pacini*, que fueron discutidos en detalle en Capítulo 47, se encuentran inmediatamente debajo de la piel y profundamente en los tejidos fasciales del cuerpo. Solo se estimulan mediante una rápida compresión local de los tejidos porque se adaptan en unas pocas centésimas de segundo. Por lo tanto, son particularmente importantes para detectar la vibración de los tejidos u otros cambios rápidos en el estado mecánico de los tejidos.

Transmisión de señales táctiles en fibras nerviosas periféricas. Casi todos los receptores sensoriales especializados, como los corpúsculos de Meissner, los receptores de cúpula de Iggo, los receptores capilares, los corpúsculos de Pacini y las terminaciones de Ruffini, transmiten sus señales en fibras nerviosas de tipo Aβ que tienen velocidades de transmisión que oscilan entre 30 y 70 m / s. Por el contrario, los receptores táctiles de las terminaciones nerviosas libres transmiten señales principalmente a través de las pequeñas fibras mielinizadas de tipo Aδ que conducen a velocidades de sólo 5 a 30 m / s.

Algunas terminaciones nerviosas libres táctiles transmiten a través de fibras amielínicas de tipo C a velocidades desde una fracción de metro hasta 2 m / seg. Estas terminaciones nerviosas envían señales a la médula espinal y al tronco encefálico inferior, probablemente sirviendo principalmente a la sensación de cosquilleo.

Por lo tanto, los tipos más críticos de señales sensoriales — aquellas que ayudan a determinar la localización precisa en la piel, pequeñas gradaciones de intensidad o cambios rápidos en la intensidad de la señal sensorial— se transmiten en tipos de fibras nerviosas sensoriales de conducción más rápida. Por el contrario, los tipos más crudos de señales, como la presión, el tacto mal localizado y especialmente el cosquilleo, se transmiten a través de fibras nerviosas mucho más lentas y muy pequeñas que requieren mucho menos espacio en el cuerpo.*haz de nervios periféricos* que las fibras rápidas.

Detección de vibraciones. Todos los receptores táctiles están involucrados en la detección de vibraciones, aunque diferentes receptores detectan diferentes frecuencias de vibración. Los corpúsculos de Pacini pueden detectar vibraciones de señal de 30 a 800 ciclos / seg porque responden extremadamente rápido a deformaciones continuas y rápidas de los tejidos. También transmiten sus señales a través de fibras nerviosas de tipo Aβ, que pueden transmitir hasta 1000 impulsos / seg. Las vibraciones de baja frecuencia desde 2 hasta 80 ciclos / seg, en cambio, estimulan a otras

receptores táctiles, especialmente los corpúsculos de Meissner, que se adaptan menos rápidamente que los corpúsculos de Pacini.

Detección de cosquilleo y prurito por terminaciones nerviosas libres mecanorreceptivas. Los estudios neurofisiológicos han demostrado la existencia de terminaciones nerviosas libres mecanorreceptivas muy sensibles, que se adaptan rápidamente y que provocan solo las sensaciones de cosquilleo y picazón. Además, estas terminaciones se encuentran casi exclusivamente en las capas superficiales de la piel, que también es el único tejido del que normalmente se pueden provocar las sensaciones de cosquilleo y picor. Estas sensaciones son transmitidas por fibras amielínicas de tipo C muy pequeñas similares a las que transmiten el tipo de dolor doloroso lento.

El propósito de la sensación de picazón es presumiblemente llamar la atención sobre estímulos superficiales leves, como una pulga que se arrastra sobre la piel o una mosca a punto de picar; las señales provocadas activan el reflejo de rascado u otras maniobras que liberan al huésped del irritante. La picazón se puede aliviar rascándose si esta acción elimina el irritante o si el rasguño es lo suficientemente fuerte como para provocar dolor. Se cree que las señales de dolor suprimen las señales de picazón en el cordón por inhibición lateral, como se describe enCapítulo 49.

VÍAS SENSORIALES PARA TRANSMISIÓN DE SEÑALES SOMÁTICAS AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Casi toda la información sensorial de los segmentos somáticos del cuerpo ingresa a la médula espinal a través del *raíces dorsales de los nervios espinales*. Sin embargo, desde el punto de entrada al cordón y luego al cerebro, las señales sensoriales se transportan a través de una de dos vías sensoriales alternativas: (1) la*columna dorsal-sistema lemniscal medial;* o (2) el *sistema anterolateral*. Estos dos sistemas vuelven a unirse parcialmente al nivel del tálamo.

El sistema columna dorsal-lemniscal medial, como su nombre lo indica, transporta señales hacia la médula del cerebro principalmente en el *columnas dorsales* del cordón. Luego, después de que las señales hacen sinapsis y cruzan hacia el lado opuesto en la médula, continúan hacia arriba a través del tallo cerebral hasta el tálamo a través del*lemnisco medial*.

Por el contrario, las señales en el sistema anterolateral, inmediatamente después de ingresar a la médula espinal desde las raíces nerviosas espinales dorsales, hacen sinapsis en los cuernos dorsales de la sustancia gris espinal y luego cruzan al lado opuesto de la médula y ascienden a través de las columnas blancas anterior y lateral. del cordón. Terminan en todos los niveles del tronco encefálico inferior y en el tálamo.

El sistema de la columna dorsal-lemniscal medial está compuesto por grandes fibras nerviosas mielinizadas que transmiten señales al cerebro a velocidades de 30 a 110 m / s, mientras que el sistema anterolateral está compuesto por fibras mielinizadas más pequeñas que transmiten señales a velocidades que van desde unos pocos metros por segundo hasta 40 m / seg.

Otra diferencia entre los dos sistemas es que el sistema columna dorsal-lemniscal medial tiene un alto grado de orientación espacial de las fibras nerviosas con respecto a su origen, mientras que el sistema anterolateral tiene mucha menos orientación espacial. Estas diferencias caracterizan inmediatamente los tipos de información sensorial que pueden transmitir los dos sistemas. Es decir, la información sensorial que debe transmitirse rápidamente con fidelidad temporal y espacial se transmite principalmente en la columna dorsal-sistema lemniscal medial; lo que no necesita ser transmitido rápidamente o con gran fidelidad espacial se transmite principalmente en el sistema anterolateral.

El sistema anterolateral tiene una capacidad especial que el sistema dorsal no tiene: la capacidad de transmitir un amplio espectro de modalidades sensoriales, como dolor, calor, frío y sensaciones táctiles crudas. La mayoría de estas modalidades sensoriales se discuten en detalle enCapítulo 49. El sistema dorsal se limita a tipos discretos de sensaciones mecanorreceptivas.

Con esta diferenciación en mente, ahora podemos enumerar los tipos de sensaciones transmitidas en los dos sistemas.

Columna dorsal: sistema lemniscal medial

1. Sensaciones táctiles que requieren un alto grado de localización del estímulo.
2. Sensaciones táctiles que requieren la transmisión de finas gradaciones de intensidad.
3. Sensaciones fásicas, como sensaciones vibratorias
4. Sensaciones que señalan movimiento contra la piel.
5. Posicionar sensaciones de las articulaciones.
6. Sensaciones de presión relacionadas con grados finos de juicio de la intensidad de la presión.

Sistema anterolateral

1. Dolor
2. Sensaciones térmicas, incluidas las sensaciones de frío y calor
3. Sensaciones toscas de tacto y presión que solo tienen una capacidad de localización cruda en la superficie del cuerpo.
4. Sensaciones de picor y cosquillas
5. Sensaciones sexuales

TRANSMISIÓN EN LA COLUMNA DORSAL - SISTEMA LEMNISCAL MEDIAL

ANATOMÍA DE LA COLUMNA DORSAL-SISTEMA LEMNISCAL MEDIAL

Al entrar en la médula espinal a través de las raíces dorsales del nervio espinal, las grandes fibras mielinizadas de los mecanorreceptores especializados se dividen casi inmediatamente para formar un *rama medial* y un *rama lateral*, mostrado por la fibra de la derecha que ingresa a través de la raíz espinal en **Figura 48-2** (Video 48-1). La rama medial gira primero medialmente y luego hacia arriba en la columna dorsal, procediendo a través de la vía de la columna dorsal hasta el cerebro.

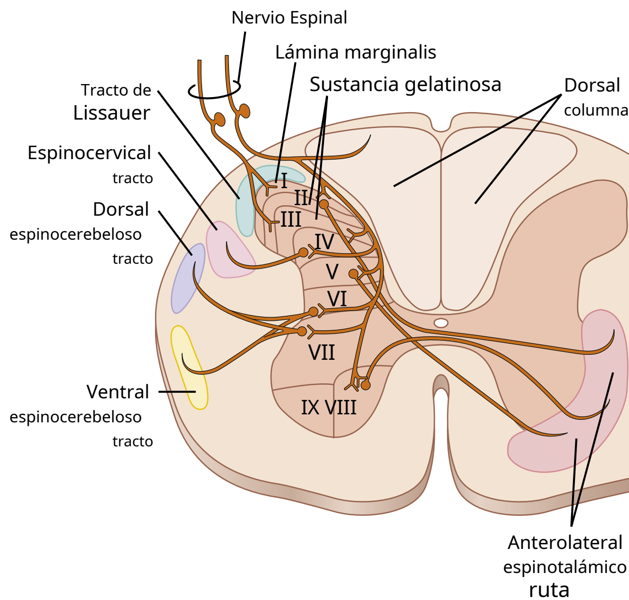


Figura 48-2. Corte transversal de la médula espinal, que muestra la anatomía de la sustancia gris de la médula y de los tractos sensoriales ascendentes en las columnas blancas de la médula espinal.

La rama lateral entra en el asta dorsal de la sustancia gris del cordón y luego se divide muchas veces para proporcionar terminales que hacen sinapsis con neuronas locales en las porciones intermedia y anterior de la materia gris del cordón. Estas neuronas locales a su vez cumplen tres funciones:

1. La mayor parte de ellos emite fibras que entran en las columnas dorsales del cordón y luego viajan hacia arriba hasta el cerebro.
2. Muchas de las fibras son muy cortas y terminan localmente en la sustancia gris de la médula espinal para provocar reflejos medulares locales, que se describen en Capítulo 55.
3. Otros dan lugar a los tractos espinocerebelosos, que discutimos en Capitulo 57 en relación con la función del cerebelo.

Columna dorsal-Vía lemniscal medial. Nota en **Figura 48-3.** que las fibras nerviosas que entran en las columnas dorsales pasan ininterrumpidamente hasta la médula dorsal, donde hacen sinapsis en el *núcleos de la columna dorsal* (los *cuneate* y *núcleos gráciles*). Desde allí, *neuronas de segundo orden* decusar inmediatamente al lado opuesto del tronco encefálico y continuar hacia arriba a través del *lemnisci medial* al *tálamo*. En esta vía a través del tronco encefálico, cada lemnisco medial está unido por fibras adicionales del *núcleos sensoriales del nervio trigémino;* estas fibras cumplen las mismas funciones sensoriales para la cabeza que las fibras de la columna dorsal para el cuerpo.

En el tálamo, las fibras lemniscales mediales terminan en el área de relevo sensorial del tálamo, llamada *complejo ventrobasal*. Desde el complejo ventrobasal, *fibras nerviosas de tercer orden* proyecto, como se muestra en **Figura 48-4.**, principalmente al *giro poscentral* de El *corteza cerebral,* llamado *área sensorial somática I* (como se muestra en **Figura 48-6.**, estas fibras también se proyectan a un área más pequeña en la corteza parietal lateral llamada *área sensorial somática II*).

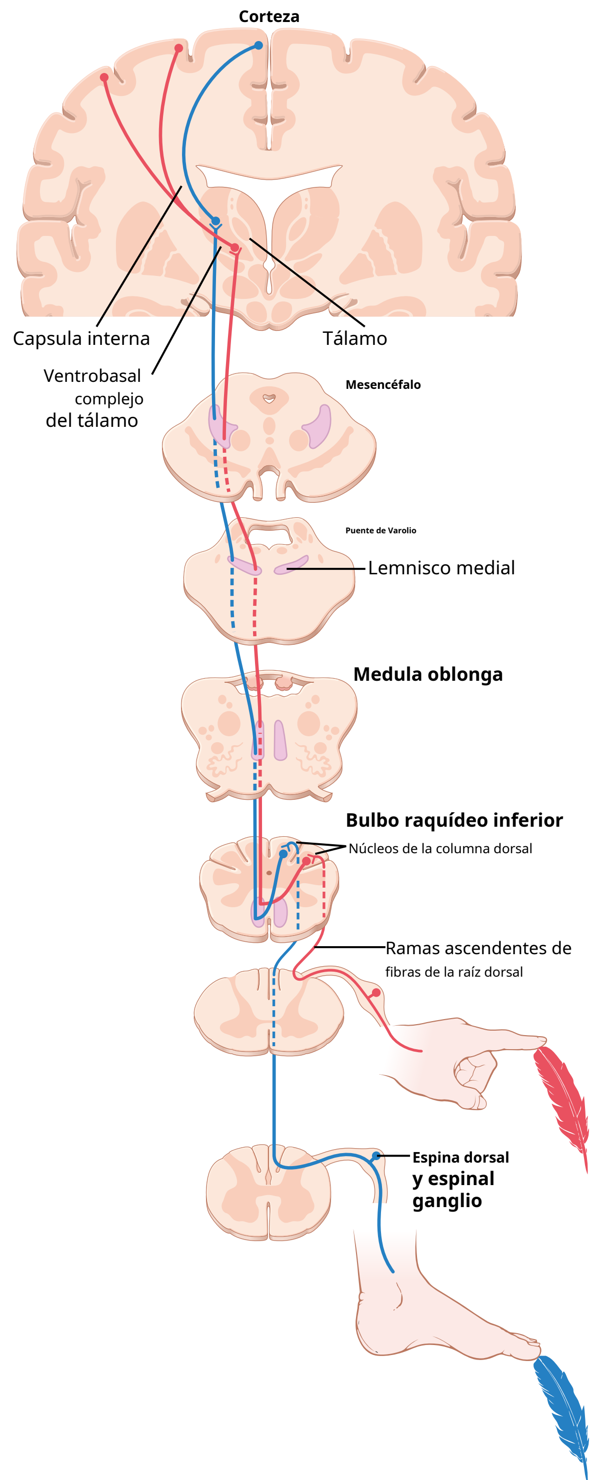


Figura 48-3. Vía lemniscal medial-columna dorsal para transmitir tipos críticos de señales táctiles.

Orientación espacial de las fibras nerviosas en la columna dorsal: sistema lemniscal medial

Una de las características distintivas del sistema lemniscal medial de la columna dorsal es una orientación espacial distinta de las fibras nerviosas de las partes individuales del cuerpo que se mantiene en todo momento. Por ejemplo, en la dorsal

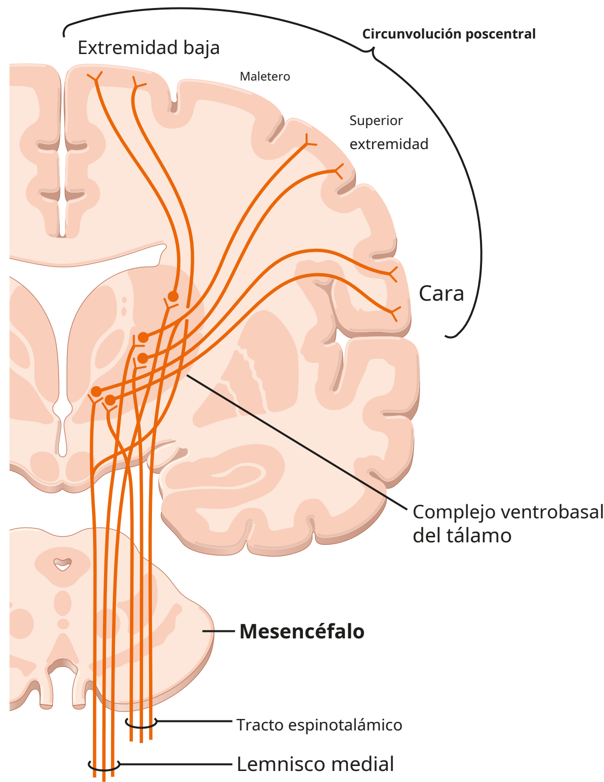


Figura 48-4. Proyección de la columna dorsal-sistema lemniscal medial a través del tálamo hasta la corteza somatosensorial.

En las columnas de la médula espinal, las fibras de las partes inferiores del cuerpo se encuentran hacia el centro de la médula, mientras que las que entran en la médula en niveles segmentarios progresivamente más altos forman capas sucesivas lateralmente.

En el tálamo, todavía se mantiene una orientación espacial distinta, con el extremo de la cola del cuerpo representado por las porciones más laterales del complejo ventrobasal y la cabeza y la cara representadas por las áreas mediales del complejo. Debido al cruce de los lemniscos mediales en la médula, el lado izquierdo del cuerpo está representado en el lado derecho del tálamo y el lado derecho del cuerpo está representado en el lado izquierdo del tálamo.

CORTEZA SOMATOSENSORIAL

Figura 48-5. es un mapa de la corteza cerebral humana, que muestra que está dividida en aproximadamente 50 áreas distintas llamadas *Áreas de Brodmann* basado en diferencias estructurales histológicas. Este mapa es importante porque prácticamente todos los neurofisiólogos y neurólogos lo utilizan para referirse a muchas de las diferentes áreas funcionales de la corteza humana por número.

Nota en **Figura 48-5.** El grande *fisura central* (también llamado *surco central*) que se extiende horizontalmente a través del cerebro. En general, las señales sensoriales de todas las modalidades de sensación terminan en la corteza cerebral inmediatamente posterior a la fisura central. Generalmente, la mitad anterior del *lobulo parietal* se ocupa casi exclusivamente de la recepción e interpretación de *señales somatosensoriales*, pero

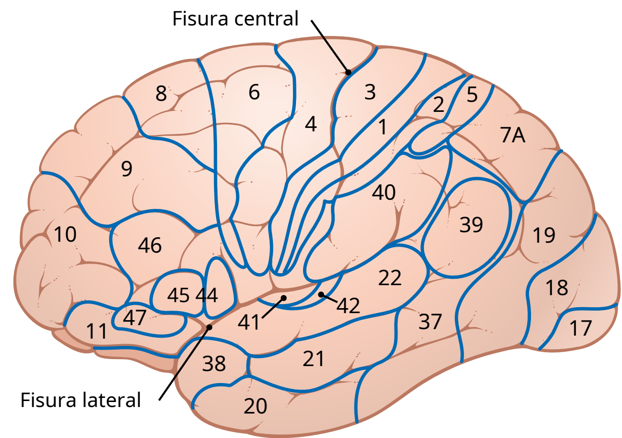


Figura 48-5. Áreas estructuralmente distintas, llamadas *Áreas de Brodmann* , de la corteza cerebral humana. Nótese específicamente las áreas 1, 2 y 3, que constituyen*área somatosensorial primaria I*, y las áreas 5 y 7A, que constituyen el *área de asociación somatosensorial*.

la mitad posterior del lóbulo parietal proporciona niveles de interpretación aún más altos.

Señales visuales terminar en el *lóbulo occipital*, y *señales auditivas* terminar en el *lóbulo temporal*.

Por el contrario, la porción de la corteza cerebral anterior a la fisura central y que constituye la mitad posterior del lóbulo frontal se llama *corteza motora;* se dedica casi por completo al control de las contracciones musculares y los movimientos corporales. Una parte importante de este control motor es en respuesta a señales somatosensoriales recibidas de las porciones sensoriales de la corteza, que mantienen informada a la corteza motora sobre las posiciones y movimientos de las diferentes partes del cuerpo. en cada instante

Áreas somatosensoriales I y II. **Figura 48-6.** muestra dos áreas sensoriales separadas en el lóbulo parietal anterior llamadas *área somatosensorial I* y *área somatosensorial II*. La razón de esta división en dos áreas es que en cada una de estas dos áreas se encuentra una orientación espacial distinta y separada de las diferentes partes del cuerpo. Sin embargo, el área somatosensorial I es mucho más extensa y mucho más importante que el área somatosensorial II que, en el uso popular, el término "corteza somatosensorial" casi siempre significa área I.

El área somatosensorial I tiene un alto grado de localización de las diferentes partes del cuerpo, como lo demuestran los nombres de prácticamente todas las partes del cuerpo en **Figura 48-6.**. Por el contrario, la localización es deficiente en el área somatosensorial II, aunque, a grandes rasgos, la cara se representa en la parte anterior, los brazos en el centro y las piernas en la parte posterior.

Se sabe mucho menos sobre la función del área somatosensorial II. Se sabe que las señales ingresan a esta área desde el tronco encefálico, transmitidas hacia arriba desde ambos lados del cuerpo. Además, muchas señales provienen de forma secundaria del área somatosensorial I y de otras áreas sensoriales del cerebro, incluso de las áreas visual y auditiva. Las proyecciones del área somatosensorial I son necesarias para la función del área somatosensorial II. Sin embargo, la eliminación de piezas

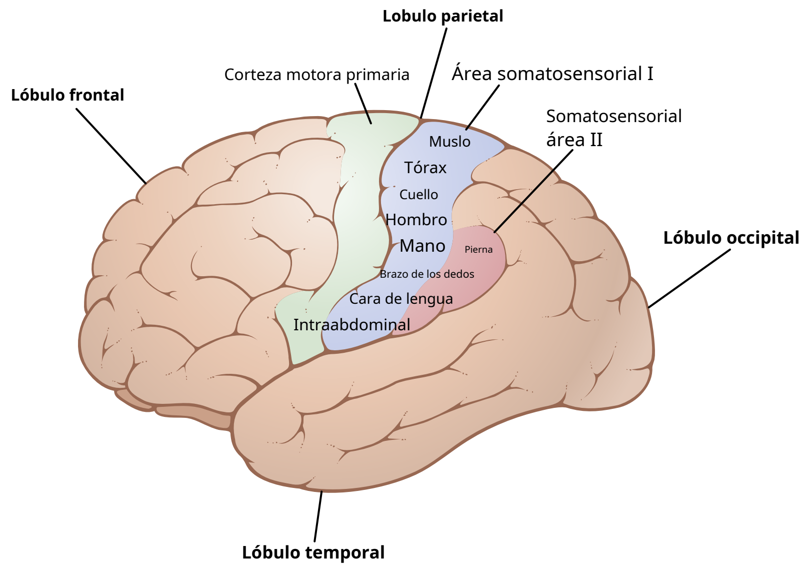


Figura 48-6. Dos áreas corticales somatosensoriales, áreas somatosensoriales I y II.

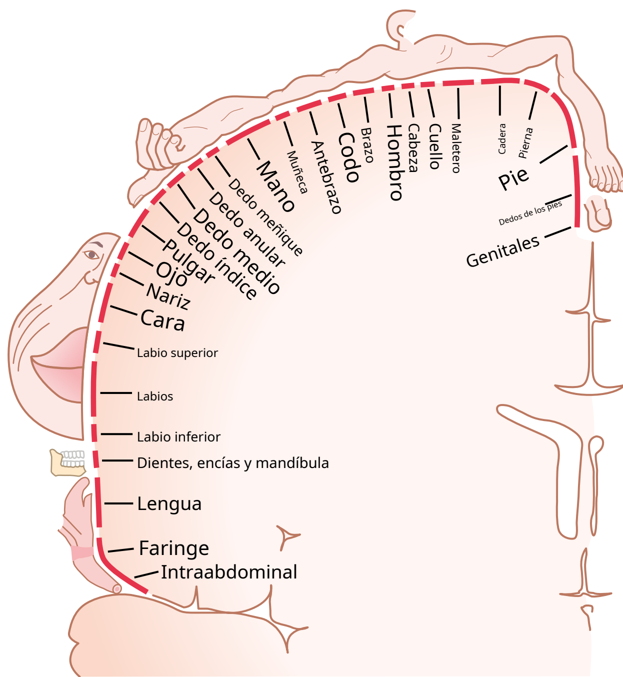


Figura 48-7. Representación de las diferentes áreas del cuerpo en el área somatosensorial I de la corteza. *(De Penfield W, Rasmussen T: Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. Nueva York: Hafner, 1968.)*

del área somatosensorial II no tiene un efecto aparente sobre la respuesta de las neuronas en el área somatosensorial I. Por lo tanto, mucho de lo que sabemos sobre la sensación somática parece explicarse por las funciones del área somatosensorial I.

Orientación espacial de señales de diferentes partes del cuerpo en el área somatosensorial I. El área somatosensorial I se encuentra inmediatamente detrás de la fisura central. Se encuentra en la circunvolución poscentral de la corteza cerebral humana (en las áreas 3, 1 y 2 de Brodmann).

Figura 48-7. muestra una sección transversal a través del cerebro al nivel de la *giro poscentral*, demostrando representaciones de las diferentes partes del cuerpo en regiones separadas del área somatosensorial I. Sin embargo, tenga en cuenta que cada lado lateral de la corteza recibe información sensorial casi exclusivamente del lado opuesto del cuerpo.

Algunas áreas del cuerpo están representadas por grandes áreas en la corteza somática, los labios son los más grandes, seguidos por la cara y el pulgar, mientras que el tronco y la parte inferior del cuerpo están representados por áreas relativamente pequeñas. Los tamaños de estas áreas son directamente proporcionales al número de receptores sensoriales especializados en cada área periférica respectiva del cuerpo. Por ejemplo, una gran cantidad de terminaciones nerviosas especializadas se encuentran en los labios y el pulgar, mientras que solo unas pocas están presentes en la piel del tronco del cuerpo.

Tenga en cuenta también que la nariz, los labios, la boca y la cara están representados en la parte más lateral del área somatosensorial I, y la cabeza, el cuello, los hombros y la parte inferior del cuerpo están representados medialmente.

Capas de la corteza somatosensorial y su función

La corteza cerebral contiene *seis* capas de neuronas, comenzando con la capa I junto a la superficie del cerebro y extendiéndose progresivamente más profundamente hasta la capa VI, que se muestra en **Figura 48-8.**. Como era de esperar, las neuronas de cada capa realizan funciones diferentes a las de otras capas. Algunas de estas funciones son las siguientes:

1. La señal sensorial entrante excita la capa neuronal IV primero; la señal luego se propaga hacia la superficie de la corteza y también hacia las capas más profundas.
2. Las capas I y II reciben señales de entrada difusas e inespecíficas de los centros cerebrales inferiores que facilitan regiones específicas de la corteza; este sistema se describe en Capítulo 58. Esta entrada controla principalmente el nivel general de excitabilidad de las respectivas regiones estimuladas.
3. Las neuronas de las capas II y III envían axones a porciones relacionadas de la corteza cerebral en el lado opuesto del cerebro a través del *Cuerpo calloso.*

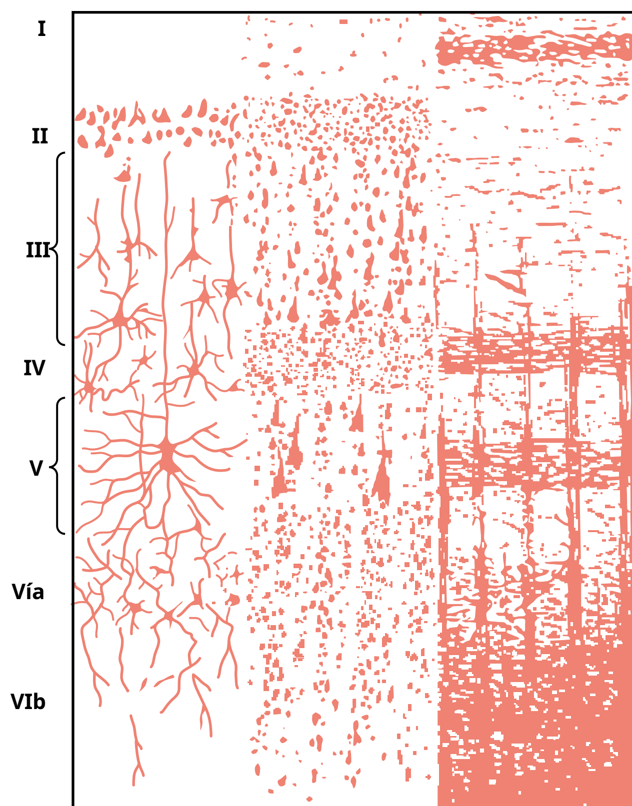


Figura 48-8. Estructura de la corteza cerebral: I, capa molecular; II, capa granular externa; III, capa de pequeñas células piramidales; IV, capa granular interna; V, gran capa de células piramidales; y VIa y VIb, capas de células fusiformes o polimórficas.*(De Ranson SW, Clark SL: Anatomía del sistema nervioso. Filadelfia: WB Saunders, 1959.)*

4. Las neuronas de las capas V y VI envían axones a las partes más profundas del sistema nervioso. Los de la capa V son generalmente más grandes y se proyectan a áreas más distantes, como los ganglios basales, el tronco encefálico y la médula espinal, donde controlan la transmisión de señales. Desde la capa VI, una gran cantidad de axones se extiende hasta el tálamo, proporcionando señales de la corteza cerebral que interactúan y ayudan a controlar los niveles excitadores de las señales sensoriales entrantes que ingresan al tálamo.

La corteza sensorial está organizada en columnas verticales de neuronas; Cada columna detecta un punto sensorial diferente en el cuerpo con una modalidad sensorial específica

Funcionalmente, las neuronas de la corteza somatosensorial están dispuestas en columnas verticales que se extienden a lo largo de las seis capas de la corteza, y cada columna tiene un diámetro de 0,3 a 0,5 milímetros y contiene quizás 10.000 cuerpos de células neuronales. Cada una de estas columnas sirve a una única modalidad sensorial específica; algunas columnas responden a los receptores de estiramiento alrededor de las articulaciones, otras a la estimulación de los pelos táctiles, otras a los puntos de presión localizados discretos en la piel, etc. En la capa IV, donde las señales sensoriales de entrada entran por primera vez en la corteza, las columnas de neuronas funcionan casi completamente por separado unos de otros. En otros niveles de las columnas, ocurren interacciones que inician el análisis de los significados de las señales sensoriales.

En los 5 a 10 milímetros más anteriores de la circunvolución poscentral, ubicada en la profundidad de la fisura central en el área 3A de Brodmann, una proporción especialmente grande de las columnas verticales responde a los receptores de estiramiento de músculos, tendones y articulaciones. Muchas de las señales de estas columnas sensoriales se propagan posteriormente, directamente a la corteza motora ubicada inmediatamente adelante de la fisura central. Estas señales juegan un papel importante en el control de las señales motoras efluentes que activan las secuencias de contracción muscular.

Moviéndose posteriormente en el área somatosensorial I, cada vez más columnas verticales responden a receptores cutáneos que se adaptan lentamente; aún más posteriormente, un mayor número de columnas son sensibles a la presión profunda.

En la porción más posterior del área somatosensorial Yo, aproximadamente el 6% de las columnas verticales responden solo cuando un estímulo se mueve a través de la piel en una dirección particular. Por tanto, este es un orden de interpretación de las señales sensoriales aún más elevado; El proceso se vuelve aún más complejo a medida que las señales se propagan más hacia atrás desde el área somatosensorial I hacia la corteza parietal, un área llamada*área de asociación somatosensorial*, como comentamos posteriormente.

Funciones del área somatosensorial I

La escisión bilateral generalizada del área somatosensorial I provoca la pérdida de los siguientes tipos de juicio sensorial:

1. La persona es incapaz de localizar discretamente las diferentes sensaciones en las diferentes partes del cuerpo. Sin embargo, puede localizar estas sensaciones de forma cruda, como en una mano en particular, en un nivel principal del tronco del cuerpo o en una de las piernas. Por lo tanto, está claro que el tronco encefálico, el tálamo o partes de la corteza cerebral que normalmente no se consideran relacionadas con las sensaciones somáticas pueden realizar algún grado de localización.
2. La persona no puede juzgar grados críticos de presión contra el cuerpo.
3. La persona no puede juzgar el peso de los objetos.
4. La persona es incapaz de juzgar formas o formas de objetos. Esta condición se llama*astereognosis.*
5. La persona es incapaz de juzgar la textura de los materiales porque este tipo de juicio depende de sensaciones muy críticas provocadas por el movimiento de los dedos sobre la superficie a juzgar.

Tenga en cuenta que en esta lista no se ha dicho nada sobre la pérdida del sentido del dolor y la temperatura. En ausencia específica de solo el área somatosensorial I, la apreciación de estas modalidades sensoriales aún se conserva tanto en calidad como en intensidad. Sin embargo, las sensaciones están mal localizadas, lo que indica que el dolor y la temperatura*localización* Dependen en gran medida del mapa topográfico del cuerpo en el área somatosensorial I para localizar la fuente.

ÁREAS DE ASOCIACIÓN SOMATOSENSORIAL

Las áreas 5 y 7 de Brodmann de la corteza cerebral, ubicadas en la corteza parietal detrás del área somatosensorial I (ver **Figura 48-5.**), juegan un papel importante en el desciframiento de significados más profundos de la información sensorial en las áreas somatosensoriales. Por lo tanto, estas áreas se denominan*áreas de asociación somatosensorial*.

La estimulación eléctrica en un área de asociación somatosensorial puede ocasionalmente hacer que una persona despierta experimente una sensación corporal compleja, a veces incluso la "sensación" de un objeto como un cuchillo o una pelota. Por tanto, parece claro que el área de asociación somatosensorial combina información que llega de múltiples puntos en el área somatosensorial primaria para descifrar su significado. Esta ocurrencia también encaja con la disposición anatómica de los tractos neuronales que ingresan al área de asociación somatosensorial porque recibe señales de lo siguiente: (1) área somatosensorial I; (2) los núcleos ventrobasales del tálamo; (3) otras áreas del tálamo; (4) la corteza visual; y (5) la corteza auditiva.

Efecto de la amorfosíntesis de la eliminación del área de asociación somatosensorial. Cuando se elimina el área de asociación somatosensorial en un lado del cerebro, la persona pierde la capacidad de reconocer objetos complejos y formas complejas que se sienten en el lado opuesto del cuerpo. Además, la persona pierde la mayor parte del sentido de la forma de su propio cuerpo o de las partes del cuerpo del lado opuesto. De hecho, la persona es principalmente ajena al lado opuesto del cuerpo, es decir, se olvida de que está allí. Por lo tanto, la persona a menudo también se olvida de usar el otro lado para las funciones motoras. Asimismo, al sentir objetos, la persona tiende a reconocer solo un lado del objeto y olvida que incluso el otro lado existe. Este complejo déficit sensorial se llama*amorfosíntesis*.

CARACTERÍSTICAS DE LA TRANSMISIÓN Y ANÁLISIS DE LA SEÑAL LEMNISCAL MEDIAL DE LA COLUMNA DORSAL

Circuito neuronal básico en la columna dorsal-sistema lemniscal medial. La parte inferior de **Figura 48-9.** muestra la organización básica del circuito neuronal de la vía de la columna dorsal de la médula espinal, demostrando que en cada etapa sináptica ocurre divergencia. Las curvas superiores de la figura muestran que las neuronas corticales que descargan en mayor medida son las que se encuentran en una parte central del "campo" cortical para cada receptor respectivo. Por lo tanto, un estímulo débil hace que solo se activen las neuronas más centrales. Un estímulo más fuerte hace que se disparen aún más neuronas, pero las del centro se descargan a un ritmo considerablemente más rápido que las que están más lejos del centro.

Discriminación de dos puntos. Un método que se utiliza con frecuencia para probar la discriminación táctil es determinar la denominada *"capacidad discriminatoria de dos puntos*. En esta prueba, dos agujas se presionan ligeramente contra la piel en el mismo tiempo, y la persona determina si se siente un punto o dos puntos de estímulo. En la punta de los dedos, una persona normalmente puede distinguir dos puntos separados, incluso cuando las agujas están tan juntas como de 1 a 2 milímetros. Sin embargo, en la espalda de alguien, las agujas deben estar separadas entre 30 y 70 milímetros antes de que se puedan detectar dos puntos separados. La razón de esta diferencia es el diferente número de receptores táctiles especializados en las dos áreas.

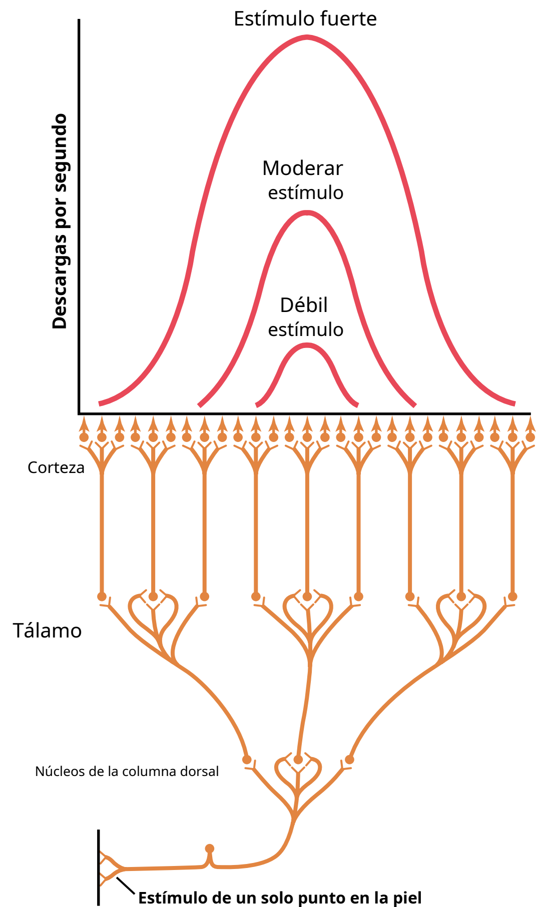


Figura 48-9. Transmisión de una señal de estímulo puntual a la corteza cerebral.

Figura 48-10. muestra el mecanismo por el cual la vía de la columna dorsal (así como todas las demás vías sensoriales) transmite información discriminatoria de dos puntos. Esta figura muestra dos puntos adyacentes de la piel que están fuertemente estimulados, así como las áreas de la corteza somatosensorial (muy agrandadas) que son excitadas por señales de los dos puntos estimulados. La curva azul muestra el patrón espacial de excitación cortical cuando ambos puntos de la piel se estimulan simultáneamente. Tenga en cuenta que la zona de excitación resultante tiene dos picos separados. Estos dos picos, separados por un valle, permiten que la corteza sensorial detecte la presencia de dos puntos estimulantes, en lugar de un solo punto. La capacidad del sensorio para distinguir esta presencia de dos puntos de estimulación está fuertemente influenciada por otro mecanismo,*inhibición lateral*, como se explica en la siguiente sección.

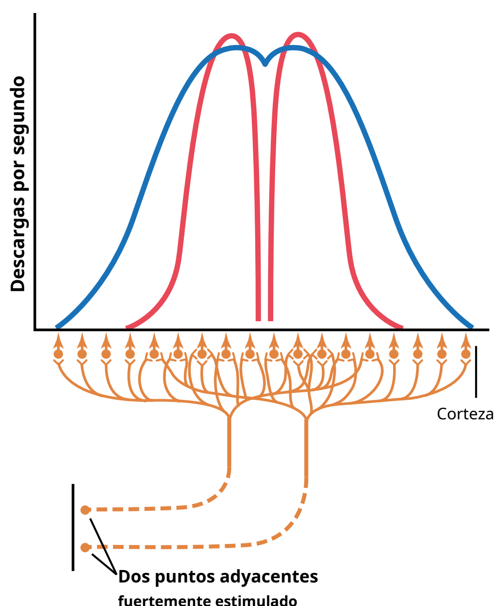


Figura 48-10. Transmisión de señales a la corteza desde dos estímulos puntuales adyacentes. los*curva azul* representa el patrón de estimulación cortical sin inhibición "envolvente", y los dos *curvas rojas* representan el patrón cuando ocurre la inhibición "envolvente".

Efecto de la inhibición lateral para aumentar el grado de contraste en el patrón espacial percibido. Como se señaló en Capítulo 47, prácticamente todas las vías sensoriales, cuando se excitan, dan lugar simultáneamente a laterales *inhibitorio* señales; estas señales inhibidoras se propagan a los lados de la señal excitadora e inhiben las neuronas adyacentes. Por ejemplo, considere una neurona excitada en un núcleo de columna dorsal. Aparte de la señal excitadora central, las vías laterales cortas transmiten señales inhibidoras a las neuronas circundantes, es decir, estas señales pasan a través de interneuronas adicionales que secretan un transmisor inhibidor.

La importancia de *inhibición lateral*, también llamado *inhibición envolvente*, es que bloquea la propagación lateral de las señales excitadoras y, por tanto, aumenta el grado de contraste en el patrón sensorial percibido en la corteza cerebral.

En el caso del sistema de la columna dorsal, las señales inhibidoras laterales ocurren en cada nivel sináptico, por ejemplo, en lo siguiente: (1) los núcleos de la columna dorsal de la médula; (2) los núcleos ventrobasales del tálamo; y (3) la corteza misma. En cada uno de estos niveles, la inhibición lateral ayuda a bloquear la propagación lateral de la señal excitadora. Como resultado, los picos de excitación se destacan y gran parte de la estimulación difusa circundante se bloquea. Este efecto se demuestra por las dos curvas rojas en**Figura 48-10.**, mostrando separación completa de los picos cuando la intensidad de la inhibición lateral es grande.

Transmisión de sensaciones repetitivas y que cambian rápidamente. El sistema de la columna dorsal también es de particular importancia para advertir al sensorium de las condiciones periféricas que cambian rápidamente. Basado en potenciales de acción registrados, este sistema puede reconocer los estímulos cambiantes que ocurren en tan poco tiempo como $\frac{1}{400}$ de un segundo.

Sensación vibratoria. Las señales vibratorias son rápidamente repetitivas y pueden detectarse como vibraciones de hasta 700 ciclos / seg. Las señales vibratorias de frecuencia más alta se originan en los corpúsculos de Pacini en la piel y tejidos más profundos, pero las señales de frecuencia más baja (<≈200 ciclos / seg) también pueden originarse a partir de los corpúsculos de Meissner. Estas señales se transmiten solo en la vía de la columna dorsal. Por esta razón, la aplicación de vibraciones (p. Ej., De un "diapasón") a diferentes partes periféricas del cuerpo es una herramienta importante utilizada por los neurólogos para probar la integridad funcional de las columnas dorsales.

Interpretación de la intensidad del estímulo sensorial

El objetivo final de la mayor parte de la estimulación sensorial es informar a la mente del estado del cuerpo y su entorno. Por tanto, es importante que analicemos brevemente algunos de los principios relacionados con la transmisión de*intensidad del estímulo* a los niveles más altos del sistema nervioso.

¿Cómo es posible que el sistema sensorial transmita experiencias sensoriales de intensidades tremendamente variables? Por ejemplo, el sistema auditivo puede detectar el susurro más débil posible, pero también puede discernir los significados de un sonido explosivo, aunque las intensidades del sonido de estas dos experiencias pueden variar en más de 10 mil millones de veces; los ojos pueden ver imágenes visuales con intensidades de luz que varían tanto como medio millón de veces, y la piel puede detectar diferencias de presión de 10.000 a 100.000 veces.

Como explicación parcial de estos efectos, **Figura 47-4.** En el capítulo anterior se muestra la relación del potencial receptor producido por el corpúsculo de Pacini con la intensidad del estímulo sensorial. Con una intensidad de estímulo baja, los cambios leves en la intensidad aumentan notablemente el potencial, mientras que con niveles altos de intensidad del estímulo, los aumentos adicionales en el potencial del receptor son leves. Por lo tanto, el corpúsculo de Pacini es capaz de medir con precisión*cambios* en el estímulo a niveles de baja intensidad pero, a niveles de alta intensidad, el cambio en el estímulo debe ser mucho mayor para causar la misma cantidad de *cambio* en potencial receptor.

El mecanismo de transducción para detectar el sonido por la cóclea del oído demuestra otro método más para separar las gradaciones de la intensidad del estímulo. Cuando el sonido estimula un punto específico de la membrana basilar, el sonido débil estimula solo las células ciliadas en el punto de máxima vibración del sonido. Sin embargo, a medida que aumenta la intensidad del sonido, también se estimulan muchas más células ciliadas en cada dirección más alejadas del punto vibratorio máximo. Por lo tanto, las señales se transmiten a través de un número cada vez mayor de fibras nerviosas, que es otro mecanismo mediante el cual la intensidad del estímulo se transmite al sistema nervioso central. Este mecanismo, más el efecto directo de la intensidad del estímulo sobre la tasa de impulso en cada fibra nerviosa, así como varios otros mecanismos,

Importancia de la tremenda gama de intensidad de sen- Recepción sory. Si no fuera por el tremendo rango de intensidad de la recepción sensorial que las personas pueden experimentar, los diversos sistemas sensoriales a menudo estarían operando en el rango incorrecto. Este principio se demuestra por los intentos de la mayoría de las personas, al tomar fotografías con un

cámara, para ajustar la exposición a la luz sin usar un fotómetro. Dejado al juicio intuitivo de la intensidad de la luz, una persona casi siempre sobreexpone la película en días brillantes y subexpone en gran medida la película en el crepúsculo. Sin embargo, los propios ojos de esa persona son capaces de discriminar objetos visuales a plena luz del sol o en el crepúsculo con gran detalle; la cámara no puede realizar esta discriminación sin una manipulación muy especial debido al estrecho rango crítico de intensidad de luz requerido para la exposición adecuada de la película.

Juicio de la intensidad del estímulo

Principio de Weber-Fechner: detección de la "proporción" de estimulación fuerza ulus. A mediados del siglo XIX, Weber primero y Fechner más tarde propusieron el principio de que *Las gradaciones de la fuerza del estímulo se discriminan aproximadamente en proporción al logaritmo de la fuerza del estímulo.*. Es decir, una persona que ya tiene 30 gramos de peso en la mano apenas puede detectar un aumento adicional de 1 gramo de peso y, cuando ya tiene 300 gramos, apenas puede detectar un aumento de 10 gramos de peso. Así, en este caso, el *proporción* del cambio en la fuerza del estímulo requerido para la detección permanece esencialmente constante, alrededor de 1 a 30, que es lo que significa el principio logarítmico. Para expresar este principio matemáticamente,

$$\text{Intensidad de la señal interpretada} = \text{Log (Estímulo)} + \text{Constante}$$

Más recientemente, se ha hecho evidente que el principio de Weber-Fechner es cuantitativamente exacto solo para intensidades más altas de experiencias sensoriales visuales, auditivas y cutáneas y se aplica solo de manera deficiente a la mayoría de los otros tipos de experiencias sensoriales. Sin embargo, es útil recordar el principio de Weber-Fechner porque enfatiza que cuanto mayor es la intensidad sensorial de fondo, mayor debe ser un cambio adicional para que la psique detecte el cambio.

Ley de potencia. Otro intento de los fisiopsicólogos por encontrar una buena relación matemática es la siguiente fórmula, conocida como *ley de potencia:*

$$\text{Intensidad de la señal interpretada} = K \times (\text{Estímulo} - k)^{y}$$

En esta fórmula, el exponente *y* y las constantes K y k son diferentes para cada tipo de sensación.

Cuando esta relación de la ley de potencias se traza en un gráfico usando coordenadas logarítmicas dobles, como se muestra en **Figura 48-11.**, y cuando se encuentran valores cuantitativos apropiados para y, K y k, se puede lograr una relación lineal entre la fuerza del estímulo interpretado y la fuerza del estímulo real en un amplio rango para casi cualquier tipo de percepción sensorial.

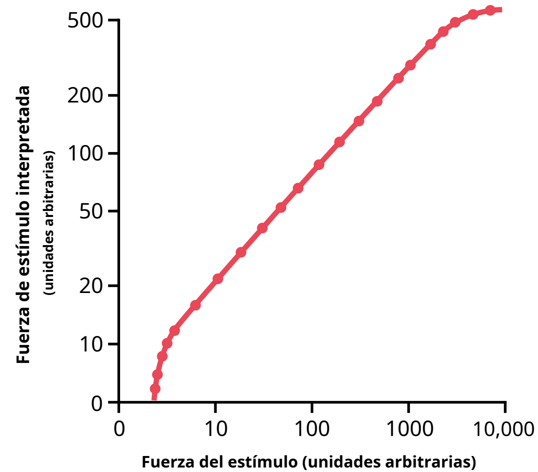


Figura 48-11. Demostración gráfica de la relación de la "ley de poder" entre la fuerza real del estímulo y la fuerza que la mente interpreta. Tenga en cuenta que la ley de potencia no se mantiene ni en fuerzas de estímulo muy débiles ni muy fuertes.

SENTIDOS DE POSICION

los *sentidos de posición* con frecuencia también se llaman *sentidos propioceptivos*. Se pueden dividir en dos subtipos: (1) *sentido de posición estática*, que significa percepción consciente de la orientación de las diferentes partes del cuerpo entre sí; y 2)*tasa de sentido de movimiento*, también llamado *kinestesia* o *propiocepción dinámica*.

Posición de los receptores sensoriales. El conocimiento de la posición, tanto estática como dinámica, depende de conocer los grados de angulación de todas las articulaciones en todos los planos y sus velocidades de cambio. Por lo tanto, múltiples tipos diferentes de receptores ayudan a determinar la angulación articular y se usan juntos para el sentido de posición. Se utilizan tanto los receptores táctiles de la piel como los receptores profundos cerca de las articulaciones. En el caso de los dedos, donde abundan los receptores de la piel, se cree que hasta la mitad del reconocimiento de posición se detecta a través de los receptores de la piel. Por el contrario, para la mayoría de las articulaciones más grandes del cuerpo, los receptores profundos son más importantes.

Para determinar la angulación articular en rangos medios de movimiento, el *husos musculares* se encuentran entre los receptores más importantes. También son sumamente importantes para ayudar a controlar el movimiento muscular, como se explica en Capítulo 55. Cuando el ángulo de una articulación cambia, algunos músculos se estiran mientras que otros se aflojan, y la información de estiramiento neto de los ejes se transmite al sistema computacional de la médula espinal y a las regiones superiores del sistema de la columna dorsal para descifrar las angulaciones articulares.

En los extremos de la angulación articular, el estiramiento de los ligamentos y los tejidos profundos alrededor de las articulaciones es un factor adicional importante para determinar la posición. Los tipos de terminaciones sensoriales que se utilizan para esto son los corpúsculos de Pacini, las terminaciones de Ruffini y los receptores similares a los receptores del tendón de Golgi que se encuentran en los tendones de los músculos.

Los glóbulos de Pacini y los husos musculares están especialmente adaptados para detectar tasas rápidas de cambio. Es probable que estos sean los receptores más responsables de detectar la velocidad de movimiento.

Procesamiento de la información del sentido de posición en la columna dorsal-vía lemniscal medial. Refiriéndose a **Figura 48-12.**, uno ve eso *neuronas talámicas* las respuestas a la rotación articular son de dos categorías: (1) aquellas que se estimulan al máximo cuando la articulación está en rotación completa; y (2) los que se estimulan al máximo cuando la articulación tiene una rotación mínima. Por lo tanto, las señales de los receptores de las articulaciones individuales se utilizan para decirle a la psique cuánto gira cada articulación.

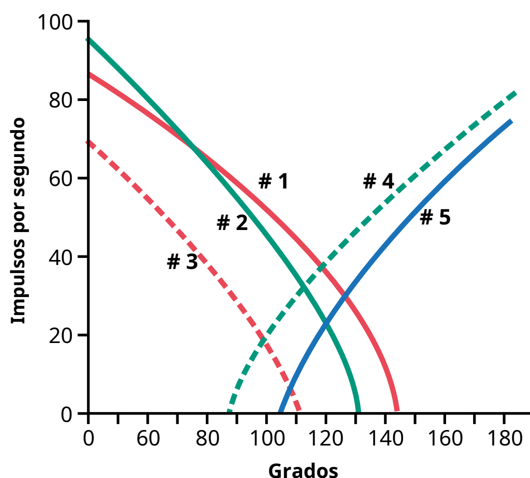


Figura 48-12. Respuestas típicas de cinco neuronas talámicas diferentes (1–5) en el complejo ventrobasal talámico cuando la articulación de la rodilla se mueve en su rango de movimiento. *(Datos de Mountcastle VB, Poggie GF, Werner G: La relación de la respuesta de las células talámicas a los estímulos periféricos varió a lo largo de un continuo intensivo. J Neurophysiol 26: 807, 1963.)*

TRANSMISIÓN DE SEÑALES SENSORIALES EN LA VÍA ANTEROLATERAL

La vía anterolateral para transmitir señales sensoriales hacia la médula espinal y hacia el cerebro, en contraste con la vía de la columna dorsal, transmite señales sensoriales que no requieren una localización muy discreta de la fuente de señal y no requieren discriminación de gradaciones finas de intensidad. Estos tipos de señales incluyen dolor, calor, frío, tacto crudo, cosquilleo, picazón y sensaciones sexuales (Video 48-2). EnCapítulo 49, las sensaciones de dolor y temperatura se discuten específicamente.

Anatomía de la vía anterolateral

los *fibras anterolaterales de la médula espinal* se originan principalmente en las láminas I, IV, V y VI del asta dorsal (ver **Figura 48-2**). Estas láminas son donde muchas de las fibras nerviosas sensoriales de la raíz dorsal terminan después de ingresar al cordón.

Como se muestra en **Figura 48-13.**, las fibras anterolaterales se cruzan inmediatamente en el *comisura anterior* del cordón al contrario *anterior* y *columnas blancas laterales*, donde giran hacia el cerebro a través de la *espinotalámico anterior* y *tractos espinotalámicos laterales*.

El término superior de los dos tractos espinotalámicos es principalmente doble: (1) a lo largo del *núcleos reticulares del tronco encefálico;* y (2) en dos complejos nucleares diferentes del tálamo, el *complejo ventrobasal* y el *núcleos intralaminares*. En general, las señales táctiles se transmiten principalmente al complejo ventrobasal, terminando en algunos de los mismos núcleos talámicos donde terminan las señales táctiles de la columna dorsal. Desde allí, las señales se transmiten a la corteza somatosensorial, junto con las señales de las columnas dorsales.

Por el contrario, solo una pequeña fracción de las señales de dolor se proyecta directamente al complejo ventrobasal del tálamo. En cambio, la mayoría de las señales de dolor terminan en los núcleos reticulares del tronco encefálico y desde allí se transmiten a los núcleos intralaminares del tálamo donde las señales de dolor se procesan aún más, como se analiza con mayor detalle enCapítulo 49.

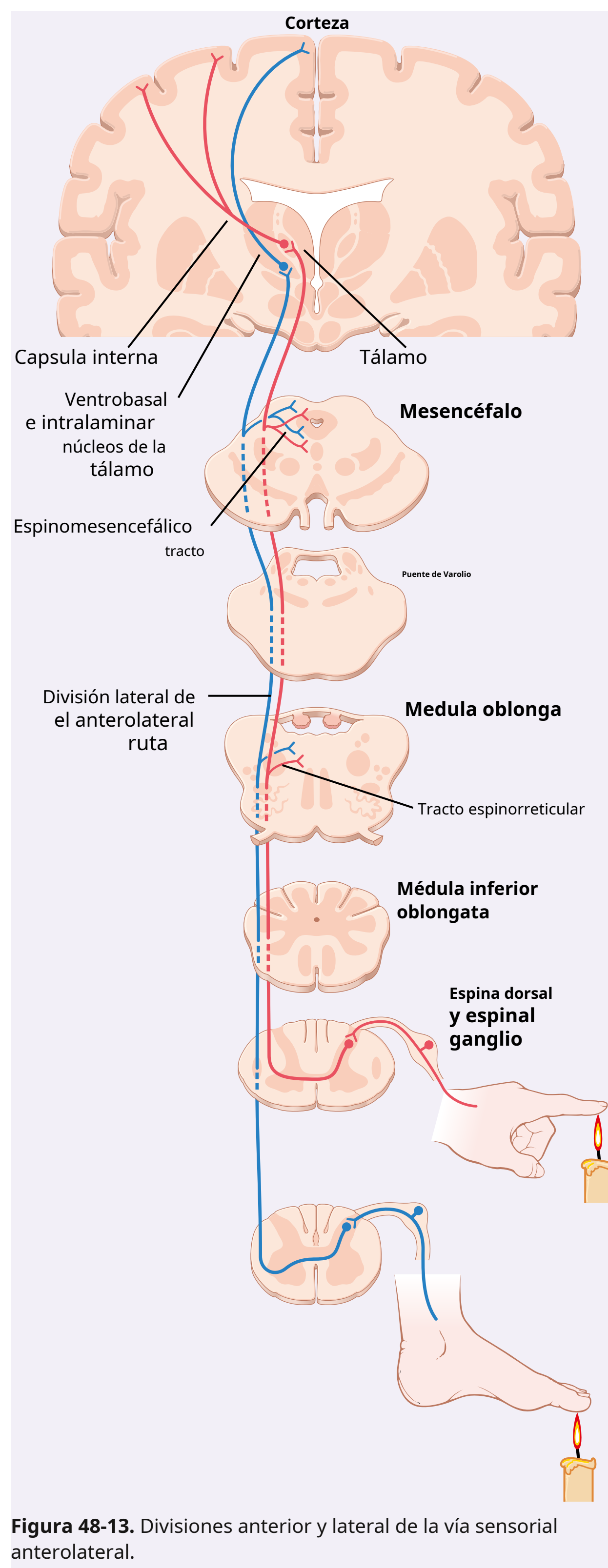


Figura 48-13. Divisiones anterior y lateral de la vía sensorial anterolateral.

CARACTERÍSTICAS DE TRANSMISIÓN EN LA VÍA ANTEROLATERAL

En general, los mismos principios se aplican a la transmisión en la vía anterolateral que en la columna dorsal-sistema lemniscal medial, excepto por las siguientes diferencias: (1)

las velocidades de transmisión son sólo de un tercio a la mitad de las de la columna dorsal-sistema lemniscal medial, oscilando entre 8 y 40 m / seg; (2) el grado de localización espacial de las señales es pobre; (3) las gradaciones de intensidades también son mucho menos precisas, y la mayoría de las sensaciones se reconocen en 10 a 20 gradaciones de fuerza, en lugar de hasta 100 gradaciones para el sistema de la columna dorsal; y (4) la capacidad para transmitir señales que cambian rápidamente o que se repiten rápidamente es deficiente.

Por tanto, es evidente que el sistema anterolateral es un tipo de sistema de transmisión más burdo que el sistema lemniscal medial-columna dorsal. Aun así, ciertas modalidades de sensación se transmiten sólo en este sistema y en absoluto en la columna dorsal-sistema lemniscal medial. Estos son el dolor, la temperatura, el cosquilleo, la picazón y las sensaciones sexuales, además del tacto y la presión crudos.

Algunos aspectos especiales de la función somatosensorial

Función del tálamo en la sensación somática

Cuando se destruye la corteza somatosensorial de un ser humano, esa persona pierde la sensibilidad táctil más crítica, pero regresa un ligero grado de sensibilidad táctil burda. Por lo tanto, se debe suponer que el tálamo (y otros centros inferiores) tiene una leve capacidad para discriminar la sensación táctil, aunque el tálamo normalmente funciona principalmente para transmitir este tipo de información a la corteza.

Por el contrario, la pérdida de la corteza somatosensorial tiene poco efecto en la percepción de la sensación de dolor y sólo un efecto moderado en la percepción de la temperatura. Por lo tanto, se cree que el tronco encefálico inferior, el tálamo y otras regiones basales asociadas del cerebro desempeñan papeles dominantes en la discriminación de estas sensibilidades. Es interesante que estas sensibilidades aparecieron muy temprano en el desarrollo filogenético de los animales, mientras que las sensibilidades táctiles críticas y la corteza somatosensorial fueron desarrollos tardíos.

Control cortical de la sensibilidad sensorial: señales "corticofugales"

Además de las señales somatosensoriales transmitidas desde la periferia al cerebro, *corticofugal* las señales se transmiten hacia atrás desde la corteza cerebral a las estaciones de retransmisión sensoriales inferiores del tálamo, la médula y la médula espinal. Controlan la intensidad de la sensibilidad de la entrada sensorial.

Las señales corticofugas son casi completamente inhibidoras, por lo que cuando la intensidad de la entrada sensorial se vuelve demasiado grande, las señales corticofugales disminuyen automáticamente la transmisión en los núcleos de retransmisión. Esta acción hace dos cosas: primero, disminuye la propagación lateral de las señales sensoriales hacia las neuronas adyacentes y, por lo tanto, aumenta el grado de nitidez en el patrón de la señal. En segundo lugar, mantiene el sistema sensorial funcionando en un rango de sensibilidad que no es tan bajo como para que las señales sean ineficaces ni tan alto que el sistema se inunde más allá de su capacidad para diferenciar patrones sensoriales. Este principio de control sensorial corticofugal lo utilizan todos los sistemas sensoriales, no solo el somático, como se explica en los capítulos siguientes.

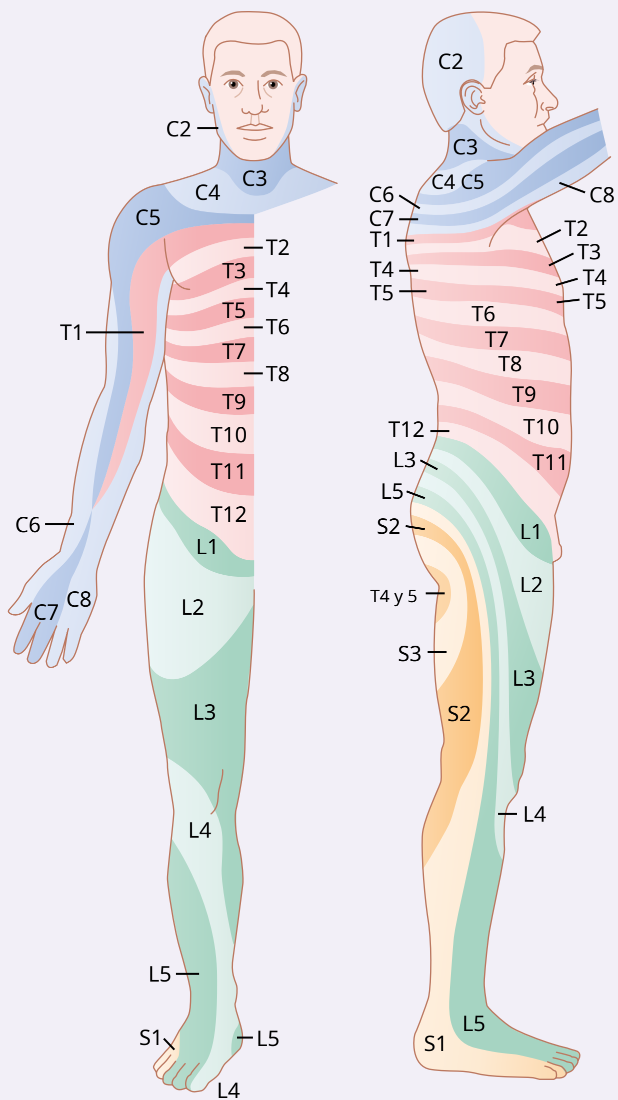


Figura 48-14. Dermatomas. *(Modificado de Grinker RR, Sahs AL: Neurology, 6th ed. Springfield, IL, 1966. Cortesía de Charles C Thomas Publisher, Ltd., Springfield, Illinois.)*

Campos de sensibilidad segmentados: dermatomas

Cada nervio espinal inerva un "campo segmentario" de la piel llamado *dermatoma*. Los diferentes dermatomas se muestran en **Figura 48-14.**. Se muestran en la figura como si hubiera bordes distintos entre los dermatomas adyacentes, lo que está lejos de ser cierto porque existe mucha superposición de segmento a segmento.

Figura 48-14. muestra que la región anal del cuerpo se encuentra en el dermatoma del segmento más distal del cordón, el dermatoma S5. En el embrión, esta es la región de la cola y la parte más distal del cuerpo. Las piernas se originan embriológicamente de los segmentos lumbares y sacros superiores (L2 a S3), más que de los segmentos sacros distales, lo cual es evidente en el mapa del dermatoma. Se puede utilizar un mapa de dermatomas como se muestra en**Figura 48-14.** para determinar el nivel de la médula espinal en el que se ha producido una lesión medular cuando la lesión altera las sensaciones periféricas.

Bibliografía

Adesnik H, Naka A: Rompiendo la función de las capas en la corteza sensorial. Neuron 100: 1028, 2018.

Barry DM, Munanairi A, Chen ZF: Mecanismos espinales de transmisión del prurito. Toro Neurosci. 34: 156, 2018.

Bautista DM, Wilson SR, Hoon MA: Por qué nos rascamos el picor: las moléculas, las células y los circuitos del picor. Nat Neurosci 17: 175, 2014.

Bokiniec P, Zampieri N, Lewin GR, Poulet JF: Los circuitos neuronales de la percepción térmica. Curr Opin Neurobiol 2:98, 2018.

Bosco G, Poppele RE: Propiocepción desde una perspectiva espinocerebelosa. Physiol Rev 81: 539, 2001.

Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L: Mecanismos moleculares de mecanotransducción en neuronas sensoriales de mamíferos. Nat Rev Neurosci 12: 139, 2011.

Gallivan JP, Chapman CS, Wolpert DM, Flanagan JR: Toma de decisiones en control sensoriomotor. Nat Rev Neurosci 19: 519, 2018.

Hao J, Bonnet C, Amsalem M, Ruel J, Delmas P: Transducción y codificación de información sensorial por mecanorreceptores de la piel. Arco de Pflugers 467: 109, 2015.

LaMotte RH, Dong X, Ringkamp M: neuronas sensoriales y circuitos que median el prurito. Nat Rev Neurosci 15:19, 2014.

Murata Y, Colonnese MT: Circuitos inhibidores talámicos y desarrollo de la actividad de la red. Brain Res 1706: 13, 2019.

Proske U, Gandevia SC: Sentidos cinestésicos. Compr Physiol 8: 1157, 2018.

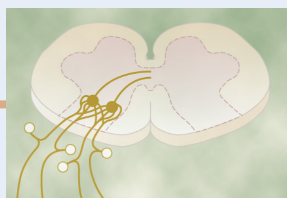
Proske U, Gandevia SC: Los sentidos propioceptivos: su función en la señalización de la forma del cuerpo, la posición y el movimiento del cuerpo y la fuerza muscular. Physiol Rev 92: 1651, 2012.

Seymour B: Pain: Una señal de precisión para el aprendizaje y el control por refuerzo. Neuron 101: 1029, 2019.

Solinski HJ, Hoon MA: Células y circuitos para termosensación en mamíferos. Neurosci Lett 690: 167, 2019.

Wolpert DM, Diedrichsen J, Flanagan JR: Principios del aprendizaje sensoriomotor. Nat Rev Neurosci 12: 739, 2011.

Zimmerman A, Bai L, Ginty DD: los receptores de tacto suave de la piel de los mamíferos. Science 346: 950, 2014.



CAPÍTULO 4 9

Sensaciones somáticas: II. Dolor, dolor de cabeza, y sensaciones térmicas

Muchas dolencias del cuerpo causan dolor. Además, la capacidad de diagnosticar diferentes enfermedades depende en gran medida del conocimiento de un médico sobre las diferentes cualidades del dolor. Por estos motivos, la primera parte de este capítulo está dedicada principalmente al dolor y a las bases fisiológicas de algunos fenómenos clínicos asociados.

El dolor ocurre siempre que los tejidos se dañan y hace que el individuo reaccione para eliminar el estímulo doloroso. Incluso actividades tan simples como sentarse durante mucho tiempo pueden causar daño tisular debido a la falta de flujo sanguíneo a la piel, donde es comprimida por el peso del cuerpo. Cuando la piel se vuelve dolorosa como resultado de la isquemia, la persona normalmente cambia de peso de manera subconsciente. Sin embargo, una persona que ha perdido el sentido del dolor, por ejemplo, después de una lesión de la médula espinal, no siente el dolor y, por lo tanto, no se desplaza. Esta situación pronto da como resultado una rotura total y descamación de la piel en las áreas de presión.

DOLOR RÁPIDO Y DOLOR LENTO Y SUS CUALIDADES

El dolor se ha clasificado en dos tipos principales, *dolor rápido* y *dolor lento.* El dolor rápido se siente dentro de aproximadamente 0,1 segundos después de que se aplica un estímulo de dolor, mientras que el dolor lento comienza solo después de 1 segundo o más y luego aumenta lentamente durante muchos segundos y, a veces, incluso minutos. En este capítulo, veremos que las vías de conducción para estos dos tipos de dolor son diferentes y que cada uno de ellos tiene cualidades específicas.

El dolor rápido también se describe con muchos nombres alternativos, como *dolor agudo, dolor punzante, dolor agudo,* y *dolor eléctrico.* Este tipo de dolor se siente cuando se clava una aguja en la piel, cuando se corta la piel con un cuchillo o cuando la piel se quema de forma aguda. También se siente cuando la piel se somete a una descarga eléctrica. El dolor rápido y agudo no se siente en la mayoría de los tejidos profundos del cuerpo.

El dolor lento también tiene muchos nombres, como *dolor ardiente lento, dolor punzante, dolor punzante, dolor nauseabundo,* y *dolor crónico.* Este tipo de dolor suele estar asociado con *destrucción de tejidos.* Puede provocar un sufrimiento prolongado, casi insoportable. El dolor lento puede ocurrir tanto en la piel como en casi cualquier tejido u órgano profundo.

RECEPTORES DE DOLOR Y SU ESTIMULACIÓN

Los receptores del dolor son terminaciones nerviosas libres. Los receptores del dolor en la piel y otros tejidos son todas terminaciones nerviosas libres. Están muy extendidos en las capas superficiales del*piel,* así como en ciertos tejidos internos, como el *periostio,* los *paredes arteriales,* los *superficies articulares,* y el *hoz* y *tentorio* en la bóveda craneal. La mayoría de los demás tejidos profundos sólo reciben escasamente las terminaciones del dolor; sin embargo, cualquier daño tisular generalizado puede sumarse para causar el tipo de dolor lento, crónico y doloroso en la mayoría de estas áreas.

Los estímulos mecánicos, térmicos y químicos excitan los receptores del dolor. El dolor puede ser provocado por múltiples tipos de estímulos, clasificados como *mecánico, térmico,* y *estímulos químicos de dolor.* En general, el dolor rápido es provocado por los tipos de estímulos mecánicos y térmicos, mientras que el dolor lento puede ser provocado por los tres tipos.

Algunas de las sustancias químicas que excitan el tipo químico de dolor son *bradicinina, serotonina, histamina, iones potasio, ácidos, acetilcolina,* y *enzimas proteolíticas.* Además, *prostaglandinas* y *sustancia P* mejoran la sensibilidad de las terminaciones del dolor pero no las excitan directamente. Las sustancias químicas son especialmente importantes para estimular el tipo de dolor de sufrimiento lento que se produce después de una lesión tisular.

Naturaleza no adaptativa de los receptores del dolor. A diferencia de la mayoría de los demás receptores sensoriales del cuerpo, los receptores del dolor se adaptan muy poco y, a veces, no se adaptan en absoluto. De hecho, en algunas condiciones, la excitación de las fibras del dolor se vuelve progresivamente mayor, especialmente para el dolor lento, doloroso y nauseabundo, a medida que continúa el estímulo doloroso. Este aumento de la sensibilidad de los receptores del dolor se denomina*hiperalgesia.* Uno puede comprender fácilmente la importancia de esta falta de adaptación de los receptores del dolor porque permite que el dolor mantenga a la persona informada de un estímulo que daña los tejidos mientras persista.

Tasa de daño tisular como estímulo para el dolor. La persona promedio comienza a percibir dolor cuando la piel se calienta por encima de los 45 ° C, como se muestra en **Figura 49-1**. Esto también es

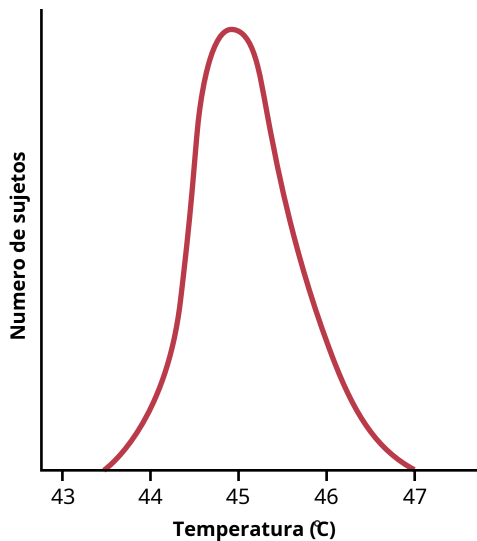


Figura 49-1. Curva de distribución obtenida de un gran número de personas que muestra la temperatura cutánea mínima que provocará dolor. *(Modificado de Hardy JD: Nature of pain. J Clin Epidemiol 4:22, 1956.)*

la temperatura a la que los tejidos comienzan a dañarse por el calor; de hecho, los tejidos se destruyen eventualmente si la temperatura permanece por encima de este nivel indefinidamente. Por lo tanto, es inmediatamente evidente que el dolor resultante del calor está estrechamente relacionado con la *velocidad a la que se produce el daño a los tejidos* y no con el daño total que ya ha ocurrido.

La intensidad del dolor también está estrechamente relacionada con la *tasa de daño tisular* por causas distintas del calor, tales como infección bacteriana, isquemia tisular, contusión tisular, etc.

Importancia especial de los estímulos de dolor químico durante el daño tisular. Los extractos de tejido dañado causan un dolor intenso cuando se inyectan debajo de la piel normal. La mayoría de las sustancias químicas enumeradas anteriormente que excitan los receptores químicos del dolor se pueden encontrar en estos extractos. Una sustancia química que parece ser más dolorosa que otras es*bradicinina.* Los investigadores han sugerido que la bradicinina podría ser el agente más responsable de causar dolor después de un daño tisular. Además, la intensidad del dolor que se siente se correlaciona con el aumento local de la concentración de iones de potasio o el aumento de las enzimas proteolíticas que atacan directamente las terminaciones nerviosas y excitan el dolor al hacer que las membranas nerviosas sean más permeables a los iones.

Isquemia tisular como causa de dolor. Cuando se bloquea el flujo de sangre a un tejido, el tejido a menudo se vuelve muy doloroso en unos pocos minutos. Cuanto mayor es la tasa de metabolismo del tejido, más rápidamente aparece el dolor. Por ejemplo, si se coloca un manguito de presión arterial alrededor de la parte superior del brazo y se infla hasta que cesa el flujo sanguíneo arterial, el ejercicio de los músculos del antebrazo a veces puede causar dolor muscular en 15 a 20 segundos. En ausencia de ejercicio muscular, es posible que el dolor no aparezca durante 3 a 4 minutos, aunque el flujo sanguíneo muscular permanece en cero.

Una de las causas sugeridas de dolor durante la isquemia es la acumulación de grandes cantidades de *ácido láctico* en los tejidos, formada como consecuencia del metabolismo anaeróbico (es decir, metabolismo sin oxígeno). También es probable que otros agentes químicos, como la bradicinina y las enzimas proteolíticas, se formen en los tejidos debido al daño celular y que estos agentes, además del ácido láctico, estimulen las terminaciones nerviosas del dolor.

El espasmo muscular como causa de dolor. El espasmo muscular también es una causa común de dolor y es la base de muchos síndromes clínicos de dolor. Este dolor probablemente se deba en parte al efecto directo del espasmo muscular en la estimulación de los receptores del dolor mecanosensibles, pero también podría ser el resultado del efecto indirecto del espasmo muscular para comprimir los vasos sanguíneos y causar isquemia. El espasmo también aumenta la tasa de metabolismo en el tejido muscular, lo que hace que la isquemia relativa sea aún mayor, creando las condiciones ideales para la liberación de sustancias químicas que inducen el dolor.

VÍAS DOBLES PARA LA TRANSMISIÓN DE SEÑALES DE DOLOR AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Aunque todos los receptores del dolor son terminaciones nerviosas libres, estas terminaciones utilizan dos vías separadas para transmitir señales de dolor al sistema nervioso central. Las dos vías corresponden principalmente a los dos tipos de dolor: un*vía del dolor rápido y agudo* y un *vía del dolor crónico lento*.

FIBRAS PERIFÉRICAS PARA EL DOLOR: FIBRAS "RÁPIDAS" Y "LENTAS"

Las señales de dolor rápido y agudo son provocadas por estímulos de dolor mecánicos o térmicos. Se transmiten en los nervios periféricos a la médula espinal por pequeñas fibras de tipo Aδ a velocidades entre 6 y 30 m / seg. Por el contrario, el tipo de dolor crónico lento es provocado principalmente por tipos químicos de estímulos de dolor, pero a veces por estímulos mecánicos o térmicos persistentes. Este dolor crónico lento se transmite a la médula espinal mediante fibras tipo C a velocidades entre 0,5 y 2 m / s.

Debido a este doble sistema de inervación del dolor, un estímulo doloroso repentino a menudo da una sensación de dolor "doble": un dolor agudo y rápido que se transmite al cerebro por la vía de la fibra Aδ, seguido aproximadamente un segundo después por un dolor lento que se transmite por la vía de la fibra C. El dolor agudo juega un papel importante en hacer que la persona reaccione inmediatamente para alejarse del estímulo. El dolor lento tiende a agravarse con el tiempo, produciendo eventualmente un dolor intolerable y haciendo que la persona siga intentando aliviar la causa del dolor.

Al entrar en la médula espinal desde las raíces espinales dorsales, las fibras del dolor terminan en neuronas de relevo en los cuernos dorsales. Aquí nuevamente, hay dos sistemas para procesar las señales de dolor en su camino hacia el cerebro, como se muestra en**Figuras 49-2** y **49-3**.

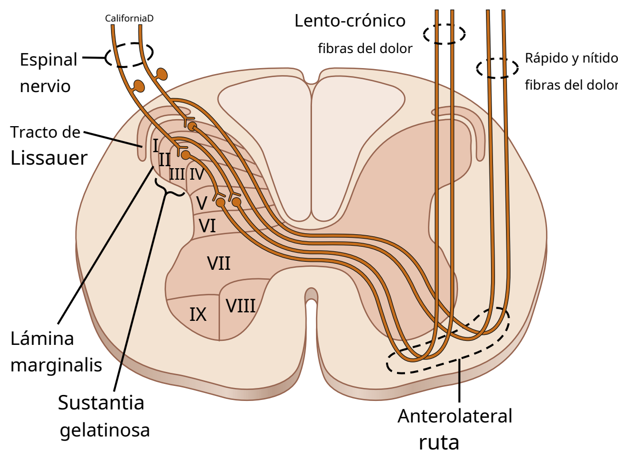


Figura 49-2. Transmisión de señales de dolor crónico lento y agudo rápido hacia y a través de la médula espinal en su camino hacia el cerebro. Las fibras Aδ transmiten dolor rápido y agudo, y las fibras C transmiten lento-crónico dolor.

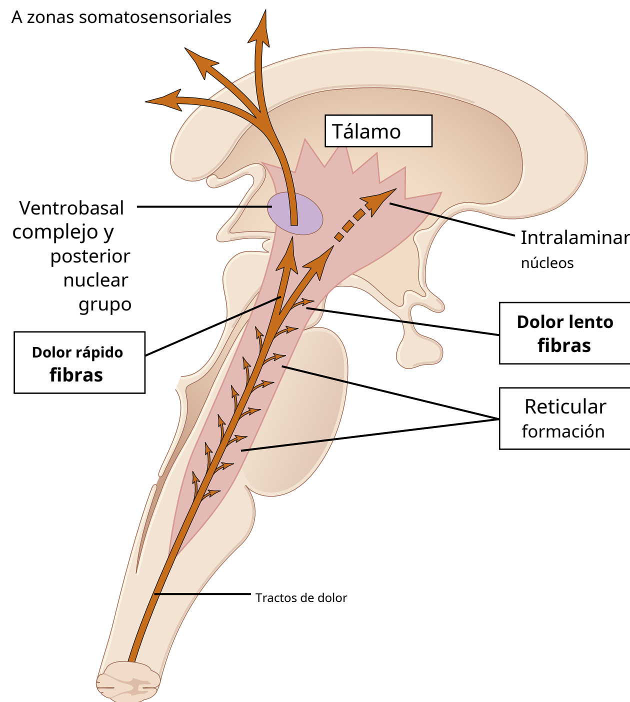


Figura 49-3. Transmisión de señales de dolor al tronco encefálico, tálamo y corteza cerebral a través del *Vía rápida del dolor punzante* y el *Vía lenta del dolor ardiente.*

VÍAS DUALES DEL DOLOR EN EL CORDÓN Y EL TALLO CEREBRAL: EL TRACTO NEOSPINOTALÁMICO Y EL TRACTO PALEOSPINOTALÁMICO

Al entrar en la médula espinal, las señales de dolor toman dos vías hacia el cerebro, a través de (1) la *tracto neoespinotalámico* y (2) el *tracto paleospinotalámico.*

Tracto neoespinotalámico para el dolor rápido

Las fibras de dolor rápidas de tipo Aδ transmiten principalmente dolores mecánicos y térmicos agudos. Terminan principalmente en lámina I (lámina marginalis) de los cuernos dorsales, como se muestra en **Figura 49-2.**, y allí excitan neuronas de segundo orden del tracto neoespinotalámico. Estas neuronas de segundo orden dan lugar a fibras largas que cruzan inmediatamente al lado opuesto del cordón a través de la comisura anterior y luego giran hacia arriba, pasando al cerebro en el *columnas anterolaterales*.

Terminación del tracto neoespinotalámico en el tallo cerebral y el tálamo. Algunas fibras del tracto neoespinotalámico terminan en las áreas reticulares del tronco encefálico, pero la mayoría pasa hasta el tálamo sin interrupción, terminando en el *complejo ventrobasal* junto con la columna dorsal-tracto lemniscal medial para las sensaciones táctiles, como se discutió en Capítulo 48. Algunas fibras también terminan en el grupo nuclear posterior del tálamo. Desde estas áreas talámicas, las señales se transmiten a otras áreas basales del cerebro, así como a la corteza somatosensorial.

El sistema nervioso puede localizar el dolor rápido en el cuerpo. El tipo de dolor rápido y agudo puede localizarse con mucha más precisión en las diferentes partes del cuerpo que el dolor crónico lento. Sin embargo, cuando solo se estimulan los receptores del dolor, sin la estimulación simultánea de los receptores táctiles, incluso el dolor rápido puede estar mal localizado, a menudo solo dentro de los 10 centímetros aproximadamente del área estimulada. Sin embargo, cuando se estimulan simultáneamente los receptores táctiles que excitan la columna dorsal y el sistema lemniscal medial, la localización puede ser casi exacta.

Glutamato, el probable neurotransmisor de las fibras de dolor rápido tipo Aδ. Se cree que *glutamato* es la sustancia neurotransmisora secretada en la médula espinal en las terminaciones de las fibras nerviosas del dolor tipo Aδ. El glutamato es uno de los transmisores excitadores más utilizados en el sistema nervioso central, y por lo general tiene una duración de acción que dura solo unos pocos milisegundos.

Vía paleospinotalámica para la transmisión del dolor crónico lento

La vía paleospinotalámica es un sistema mucho más antiguo y transmite el dolor principalmente desde las fibras periféricas de dolor de tipo C crónico lento, aunque también transmite algunas señales de las fibras de tipo Aδ. En esta vía, las fibras periféricas terminan en la médula espinal casi en su totalidad en las láminas II y III de los cuernos dorsales, que en conjunto se denominan *sustancia gelatinosa,* como lo muestra la fibra tipo C de la raíz dorsal más lateral en **Figura 49-2.**. La mayoría de las señales luego pasan a través de una o más neuronas de fibra corta adicionales dentro de los cuernos dorsales antes de entrar principalmente en la lámina V, también en el cuerno dorsal. Aquí, las últimas neuronas de la serie dan lugar a axones largos que se unen principalmente a las fibras de la vía rápida del dolor, pasando primero a través de la comisura anterior hasta el lado opuesto del cordón y luego hacia arriba hasta el cerebro en la vía anterolateral.

Sustancia P, el probable neurotransmisor crónico lento de las terminaciones nerviosas tipo C. Los terminales de fibra de dolor tipo C que ingresan a la médula espinal liberan tanto el transmisor de glutamato como el transmisor de la sustancia P. El transmisor de glutamato actúa instantáneamente y dura solo unos pocos milisegundos. La sustancia P se libera mucho más lentamente, aumentando su concentración durante un período de segundos o incluso minutos. De hecho, se ha sugerido que la sensación de dolor "doble" que uno siente después de un pinchazo podría deberse en parte al hecho de que el transmisor de glutamato da una sensación de dolor más rápida, mientras que el transmisor de la sustancia P da una sensación más retrasada. Independientemente de los detalles aún desconocidos, parece claro que el glutamato es el neurotransmisor más involucrado en la transmisión del dolor rápido al sistema nervioso central, y la sustancia P está relacionada con el dolor crónico lento.

Proyección de la vía paleospinotalámica (señales de dolor crónico lento) en el tallo cerebral y el tálamo. La vía paleospinotalámica lenta-crónica termina ampliamente en el tallo cerebral, en la gran área sombreada que se muestra en **Figura 49-3.**. Solo del 10% al 25% de las fibras llegan hasta el tálamo. En cambio, la mayoría terminan en una de tres áreas: (1) el*núcleos reticulares* de la médula, la protuberancia y el mesencéfalo; (2) el*área tectal* del mesencéfalo profundo a los colículos superior e inferior; o (3) el *región gris periacueductal* rodeando el acueducto de Silvio. Estas regiones inferiores del cerebro parecen ser importantes para sentir los tipos de dolor que sufren. Desde las áreas del talud del cerebro, múltiples neuronas de fibra corta transmiten las señales de dolor hacia los núcleos intralaminar y ventrolateral del tálamo y hacia ciertas porciones del hipotálamo y otras regiones basales del cerebro.

Poca capacidad del sistema nervioso para localizar con precisión el origen del dolor transmitido en la vía lenta-crónica. La localización del dolor transmitido a través de la vía paleospinotalámica es imprecisa. Por ejemplo, el dolor crónico lento generalmente puede localizarse solo en una parte importante del cuerpo, como un brazo o una pierna, pero no en un punto específico del brazo o la pierna. Este fenómeno está en consonancia con la conectividad difusa y multisináptica de esta vía. Explica por qué los pacientes a menudo tienen serias dificultades para localizar la fuente de algunos tipos crónicos de dolor.

Función de la formación reticular, tálamo y corteza cerebral en la apreciación del dolor. La eliminación completa de las áreas sensoriales somáticas de la corteza cerebral no evita la percepción del dolor. Por tanto, es probable que los impulsos de dolor que entran en la formación reticular del tronco encefálico, el tálamo y otros centros cerebrales inferiores provoquen una percepción consciente del dolor. Esto no significa que la corteza cerebral no tenga nada que ver con la apreciación normal del dolor; La estimulación eléctrica de las áreas somatosensoriales corticales hace que una persona perciba un dolor leve en aproximadamente el 3% de los puntos estimulados. Sin embargo, se cree que la corteza juega un papel especialmente importante en la interpretación de la calidad del dolor, aunque la percepción del dolor puede ser principalmente la función de los centros inferiores.

Capacidad especial de las señales de dolor para despertar la excitabilidad cerebral general. Estimulación eléctrica en el *áreas reticulares del tronco encefálico* y en el *núcleos intralaminares del tálamo,* las áreas donde termina el tipo de dolor de sufrimiento lento, tiene un fuerte efecto de excitación sobre la actividad nerviosa en todo el cerebro. Estas dos áreas constituyen parte del principal sistema de excitación del cerebro, discutido enCapítulo 60. Esto explica por qué es casi imposible que una persona duerma cuando tiene un dolor intenso.

Interrupción quirúrgica de las vías del dolor. Cuando una persona tiene un dolor intenso e intratable (a veces como resultado de un cáncer que se propaga rápidamente), es necesario aliviar el dolor. Para aliviar el dolor, las vías nerviosas del dolor se pueden cortar en cualquiera de varios puntos. Si el dolor está en la parte inferior del cuerpo, un*cordotomía* en la región torácica de la médula espinal a menudo alivia el dolor durante unas semanas a unos meses. Para realizar una cordotomía, los tractos conductores del dolor de la médula espinal en el lado opuesto al dolor se cortan en su*cuadrante anterolateral* para interrumpir la vía sensorial anterolateral.

Una cordotomía no siempre logra aliviar el dolor por dos razones. Primero, muchas fibras del dolor de la parte superior del cuerpo no cruzan al lado opuesto de la médula espinal hasta que llegan al cerebro, y la cordotomía no secciona estas fibras. En segundo lugar, el dolor suele reaparecer varios meses después, en parte como resultado de la sensibilización de otras vías que normalmente son demasiado débiles para ser efectivas (p. Ej., Vías dispersas en el cordón dorsolateral).

SISTEMA DE SUPRESIÓN DEL DOLOR (ANALGESIA) EN EL CEREBRO Y LA MÉDULA ESPINAL

El grado en que las diferentes personas reaccionan al dolor varía enormemente. Esta variación es el resultado en parte de la capacidad del propio cerebro para suprimir la entrada de señales de dolor al sistema nervioso mediante la activación de un sistema de control del dolor, llamado*sistema de analgesia.*

El sistema de analgesia, mostrado en **Figura 49-4.**, consiste de tres componentes principales: (1) El *gris periacueductal* y *áreas periventriculares* del mesencéfalo y la protuberancia superior rodean el acueducto de Silvio y porciones del tercer y cuarto ventrículos. Las neuronas de estas áreas envían señales a (2) el*rafe magnus nucleus,* un núcleo delgado de la línea media ubicado en la protuberancia inferior y la médula superior, y el *núcleo reticularis paragigantocellularis,* situado lateralmente en la médula. Desde estos núcleos, las señales secundarias se transmiten por las columnas dorsolaterales de la médula espinal a (3)*un complejo inhibidor del dolor ubicado en los cuernos dorsales de la médula espinal.* En este punto, las señales de analgesia pueden bloquear el dolor antes de que se transmita al cerebro.

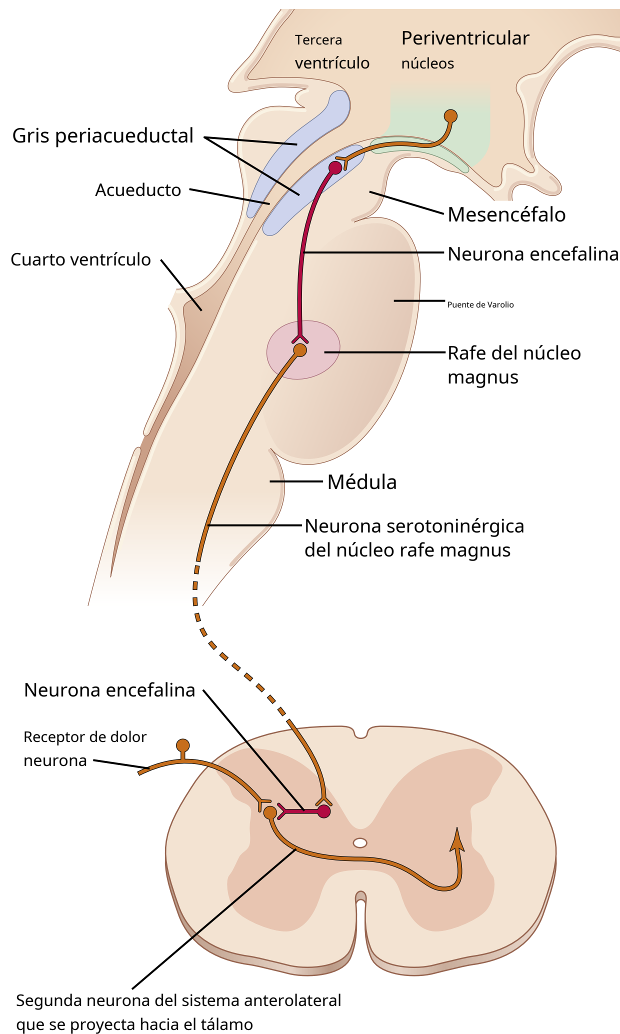


Figura 49-4. Sistema de analgesia del cerebro y la médula espinal, mostrando (1) inhibición de las señales de dolor entrantes a nivel del cordón y (2) presencia de *neuronas secretoras de encefalina* que suprimen las señales de dolor tanto en el cordón como en el tronco encefálico.

La estimulación eléctrica en el área gris periacueductal o en el núcleo del rafe magnus puede suprimir muchas señales fuertes de dolor que entran a través de las raíces espinales dorsales. Además, la estimulación de áreas en niveles superiores del cerebro que excitan el área gris periacueductal también puede suprimir el dolor. Algunas de estas áreas son las siguientes: (1) la *núcleos periventriculares en el hipotálamo,* que se encuentra adyacente al tercer ventrículo; y, en menor medida (2) la*haz del prosencéfalo medial,* también en el hipotálamo.

Varias sustancias transmisoras, especialmente *encefalina* y *serotonina*, están involucrados en el sistema de analgesia. Muchas fibras nerviosas derivadas de los núcleos periventriculares y del área gris periacueductal secretan encefalina en sus terminaciones. Por lo tanto, como se muestra en **Figura 49-4.**, las terminaciones de muchas fibras en el núcleo del rafe magnus liberan encefalina cuando se estimulan.

Las fibras que se originan en esta área envían señales a los cuernos dorsales de la médula espinal para que secreten serotonina en sus terminaciones. La serotonina hace que las neuronas locales del cordón secreten encefalina también. Se cree que la encefalina causa tanto *presináptico* y *inhibición postsináptica* de las fibras de dolor entrantes tipo C y tipo Aδ donde hacen sinapsis en los cuernos dorsales.

Por tanto, el sistema de analgesia puede bloquear las señales de dolor en el punto de entrada inicial a la médula espinal. También puede bloquear muchos reflejos medulares locales que resultan de las señales de dolor, especialmente los reflejos de abstinencia descritos enCapítulo 55.

EL SISTEMA OPIATO DEL CEREBRO: ENDORFINAS Y ENCEFALINAS

Hace más de 50 años, se descubrió que la inyección de cantidades minúsculas de morfina en el núcleo periventricular alrededor del tercer ventrículo o en el área gris periacueductal del tronco encefálico causa un grado extremo de analgesia. En estudios posteriores, se descubrió que agentes similares a la morfina, principalmente los opiáceos, actúan en muchos otros puntos del sistema analgésico, incluidos los cuernos dorsales de la médula espinal. Debido a que la mayoría de los fármacos que alteran la excitabilidad de las neuronas actúan sobre los receptores sinápticos, se asumió que los "receptores de morfina" del sistema analgésico deben ser receptores de algún neurotransmisor similar a la morfina que se secreta naturalmente en el cerebro. Por lo tanto, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva del opiáceo natural del cerebro. Aproximadamente una docena de sustancias similares a los opiáceos se han encontrado ahora en diferentes puntos del sistema nervioso. Todos son productos de degradación de tres grandes moléculas de proteína:*pro-opiomelanocortina, proencefalina,* y *prodinorfina.* Entre las más importantes de estas sustancias similares a los opiáceos se encuentran *β-endorfina, met-encefalina, leu-encefalina*, y *dinorfina.*

Las dos encefalinas se encuentran en el tronco encefálico y la médula espinal, en las porciones del sistema de analgesia descritas anteriormente, y la β-endorfina está presente tanto en el hipotálamo como en la glándula pituitaria. La dinorfina se encuentra principalmente en las mismas áreas que las encefalinas, pero en cantidades mucho menores.

Por lo tanto, aunque los detalles del sistema de opiáceos del cerebro no se comprenden completamente, *activación del sistema de analgesia*por señales nerviosas que entran en las áreas gris periacueductal y periventricular, o *inactivación de las vías del dolor* mediante fármacos similares a la morfina, puede suprimir casi por completo muchas señales de dolor que entran a través de los nervios periféricos.

Inhibición de la transmisión del dolor mediante señales sensoriales táctiles simultáneas

Otro evento importante en la saga del control del dolor fue el descubrimiento de que la estimulación de fibras sensoriales Aβ de tipo grande desde receptores táctiles periféricos puede deprimir la transmisión de señales de dolor desde la misma área del cuerpo. Este efecto es probablemente el resultado de una inhibición lateral local en la médula espinal. Explica por qué maniobras tan simples como frotar la piel cerca de las áreas dolorosas a menudo son efectivas para aliviar el dolor, y probablemente también explica por qué los linimentos suelen ser útiles para aliviar el dolor.

Este mecanismo y la excitación psicógena simultánea del sistema analgésico central son probablemente también la base del alivio del dolor mediante *acupuntura.*

Tratamiento del dolor por estimulación eléctrica

Se han desarrollado varios procedimientos clínicos para suprimir el dolor con el uso de estimulación eléctrica. Los electrodos estimulantes se colocan en áreas seleccionadas de la piel o, en ocasiones, se implantan sobre la médula espinal, supuestamente para estimular las columnas sensoriales dorsales.

En algunos pacientes, los electrodos se han colocado estereotáxicamente en núcleos intralaminares apropiados del tálamo o en el área periventricular o periacueductal del diencéfalo. El paciente puede entonces controlar personalmente el grado de estimulación. En algunos casos se ha informado de un alivio espectacular. Además, se ha informado que el alivio del dolor dura hasta 24 horas después de solo unos minutos de estimulación.

DOLOR REFERIDO

A menudo, una persona siente dolor en una parte del cuerpo que está bastante alejada del tejido que causa el dolor. Este fenómeno se llama *dolor referido.* Por ejemplo, el dolor en uno de los órganos viscerales a menudo se refiere a un área de la superficie del cuerpo. El conocimiento de los diferentes tipos de dolor referido es importante en el diagnóstico clínico porque, en muchas dolencias viscerales, el único signo clínico es el dolor referido.

Mecanismo de dolor referido. Figura 49-5. muestra el mecanismo probable por el que se deriva la mayor parte del dolor. En esta figura, se muestra que las ramas de las fibras de dolor visceral hacen sinapsis en la médula espinal en las mismas neuronas de segundo orden (1 y 2) que reciben señales de dolor de la piel.Cuando se estimulan las fibras de dolor visceral, las señales de dolor de las vísceras se conducen a través de al menos algunas de las mismas neuronas que conducen las señales de dolor de la piel, y la persona tiene la sensación de que las sensaciones se originan en la piel.

DOLOR VISCERAL

El dolor de las diferentes vísceras del abdomen y el pecho es uno de los pocos criterios que se pueden utilizar para diagnosticar

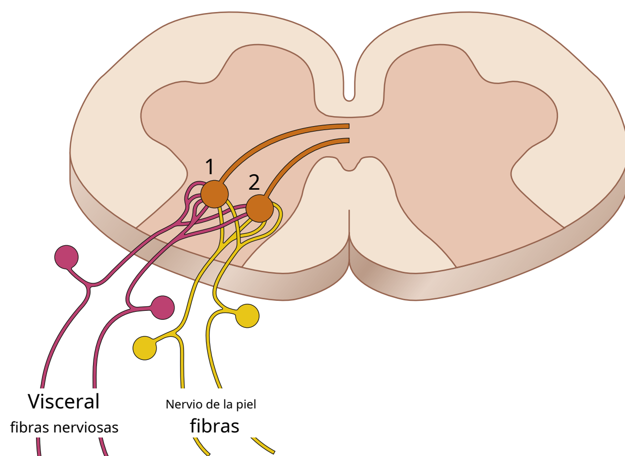


Figura 49-5. Mecanismo de dolor referido e hiperalgesia referida. Las neuronas 1 y 2 reciben señales de dolor tanto de la piel como de las vísceras.

inflamación visceral, enfermedad infecciosa visceral y otras dolencias viscerales. A menudo, las vísceras no tienen receptores sensoriales para otras modalidades de sensación además del dolor. Además, el dolor visceral se diferencia del dolor superficial en varios aspectos importantes.

Una de las diferencias más importantes entre el dolor superficial y el dolor visceral es que los tipos de daño muy localizados en las vísceras rara vez causan dolor intenso. Por ejemplo, un cirujano puede cortar el intestino por completo en dos en un paciente que está despierto sin causar un dolor significativo. Por el contrario, cualquier estímulo que cause*estimulación difusa de las terminaciones nerviosas del dolor* a lo largo de una víscera causa un dolor que puede ser severo. Por ejemplo, la isquemia causada por la oclusión del suministro de sangre a una gran área del intestino estimula muchas fibras difusas del dolor al mismo tiempo y puede provocar un dolor extremo.

Causas del verdadero dolor visceral

Cualquier estímulo que excite las terminaciones nerviosas dolorosas en áreas difusas de las vísceras puede causar dolor visceral. Dichos estímulos incluyen isquemia del tejido visceral, daño químico a las superficies de las vísceras, espasmo del músculo liso de una víscera hueca, distensión excesiva de una víscera hueca y estiramiento del tejido conectivo que rodea o dentro de la víscera. Esencialmente todo el dolor visceral que se origina en las cavidades torácica y abdominal se transmite a través de pequeñas fibras de dolor tipo C y, por lo tanto, puede transmitir solo el tipo de dolor crónico, doloroso y doloroso.

Isquemia. La isquemia causa dolor visceral de la misma manera que en otros tejidos, presumiblemente debido a la formación de productos finales metabólicos ácidos o productos degenerativos de tejidos como bradicinina, enzimas proteolíticas u otros que estimulan las terminaciones nerviosas del dolor.

Estímulos químicos. En ocasiones, las sustancias dañinas se filtran desde el tracto gastrointestinal hacia la cavidad peritoneal. Por ejemplo, el jugo gástrico ácido proteolítico puede filtrarse a través de una úlcera gástrica o duodenal rota. Este jugo provoca una digestión generalizada del peritoneo visceral, estimulando así amplias áreas de fibras del dolor. El dolor suele ser insoportablemente intenso.

Espasmo de una víscera hueca. Espasmo de una parte del El intestino, la vesícula biliar, un conducto biliar, un uréter o cualquier otra víscera hueca pueden causar dolor, posiblemente por estimulación mecánica de las terminaciones nerviosas del dolor. Otra posibilidad es que el espasmo pueda causar una disminución del flujo sanguíneo al músculo, combinado con una mayor necesidad metabólica de nutrientes por parte del músculo, causando así un dolor severo.

A menudo, el dolor de una víscera espástica se presenta en forma de *obstáculo,* con el dolor aumentando a un alto grado de severidad y luego remitiendo. Este proceso continúa de forma intermitente una vez cada pocos minutos. Los ciclos intermitentes son el resultado de períodos de contracción del músculo liso. Por ejemplo, cada vez que una onda peristáltica viaja a lo largo de un intestino espástico excesivamente excitable, se produce un calambre. El tipo de dolor tipo cólico ocurre con frecuencia en personas con apendicitis, gastroenteritis, estreñimiento, menstruación, parto, enfermedad de la vesícula biliar u obstrucción ureteral.

Sobredistensión de una víscera hueca. Sobrellenado extremo La ing de una víscera hueca también puede resultar en dolor, presumiblemente debido al estiramiento excesivo de los tejidos mismos. La sobredistensión también puede colapsar los vasos sanguíneos que rodean la víscera o que pasan a su pared, lo que quizás promueva el dolor isquémico.

Vísceras insensibles. Algunas áreas viscerales son casi completamente insensibles al dolor de cualquier tipo. Estas áreas incluyen el parénquima del hígado y los alvéolos de los pulmones. Sin embargo, el hígado*cápsula* es extremadamente sensible tanto al trauma directo como al estiramiento, y el *conductos biliares* también son sensibles al dolor. En los pulmones, aunque los alvéolos son insensibles, tanto el*bronquios* y el *pleura parietal* son muy sensibles al dolor.

"DOLOR PARIETAL" CAUSADO POR ENFERMEDAD VISCERAL

Cuando una enfermedad afecta una víscera, el proceso patológico a menudo se disemina al peritoneo parietal, la pleura o el pericardio. Estas superficies parietales, como la piel, reciben una inervación del dolor extensa de los nervios espinales periféricos. Por lo tanto, el dolor de la pared parietal que recubre la víscera suele ser agudo. Un ejemplo aquí puede enfatizar la diferencia entre este dolor y el verdadero dolor visceral: una incisión con cuchillo a través del*parietal* el peritoneo es muy doloroso, mientras que un corte similar a través del peritoneumor visceral a través de una pared intestinal no es muy doloroso, si es que es doloroso.

LOCALIZACIÓN DEL DOLOR VISCERAL - VÍAS DE TRANSMISIÓN DEL DOLOR "VISCERAL" Y "PARIETAL"

El dolor de las diferentes vísceras suele ser difícil de localizar, por varias razones. Primero, el cerebro del paciente no sabe por experiencia propia que existen los diferentes órganos internos; por lo tanto, cualquier dolor que se origine internamente puede localizarse solo de manera general. En segundo lugar, las sensaciones del abdomen y el tórax se transmiten a través de dos vías al sistema nervioso central, el *verdadera vía visceral* y el *vía parietal.*
El verdadero dolor visceral se transmite a través de las fibras sensoriales del dolor en los haces de nervios autónomos, y las sensaciones son *referido* a áreas superficiales del cuerpo que a menudo están lejos del órgano doloroso. Por el contrario, las sensaciones parietales se llevan a cabo*directamente* en los nervios espinales locales desde el peritoneo parietal, la pleura o el pericardio, y estas sensaciones suelen ser *localizado directamente sobre el área dolorosa.*

Localización del dolor referido transmitido por vías viscerales. Cuando el dolor visceral se refiere a la superficie del cuerpo, la persona generalmente lo localiza en el segmento dermatómico del que se originó el órgano visceral en el embrión, no necesariamente donde se encuentra ahora el órgano visceral. Por ejemplo, el corazón se originó en el cuello y la parte superior del tórax, por lo que las fibras del dolor visceral del corazón pasan hacia arriba a lo largo de la zona sensorial simpática.

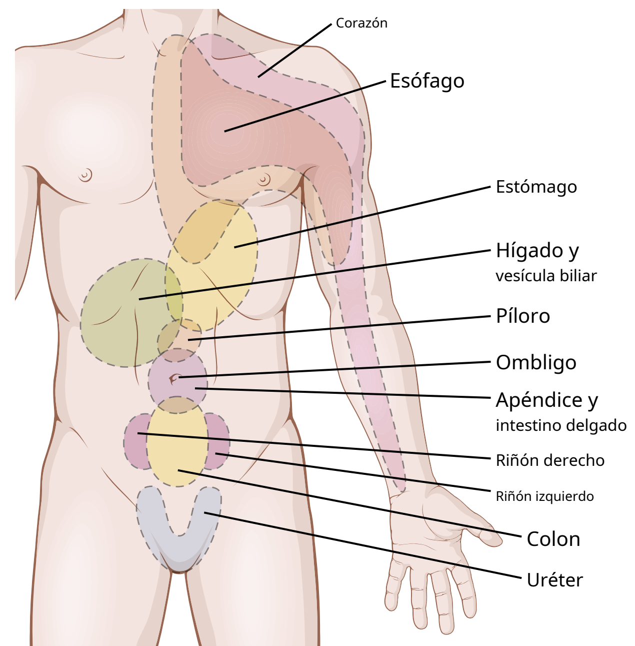


Figura 49-6. Áreas superficiales de dolor referido de diferentes órganos viscerales.

nervios y entran en la médula espinal entre los segmentos C3 y T5. Por lo tanto, como se muestra en**Figura 49-6.**, el dolor del corazón se refiere al costado del cuello, sobre el hombro, sobre los músculos pectorales, bajando por el brazo y hacia el área subesternal de la parte superior del tórax. Estas son las áreas de la superficie del cuerpo que envían sus propias fibras nerviosas somatosensoriales a los segmentos del cordón C3 a T5. Por lo general, el dolor se encuentra en el lado izquierdo en lugar de en el derecho porque el lado izquierdo del corazón está involucrado con mucha más frecuencia en la enfermedad coronaria que el lado derecho.

El estómago se originó aproximadamente del séptimo al noveno segmento torácico del embrión. Por lo tanto, el dolor de estómago se refiere al epigastrio anterior por encima del ombligo, que es el área de superficie del cuerpo servida por los segmentos torácicos séptimo a noveno.
Figura 49-6. muestra varias otras áreas superficiales a las que se refiere el dolor visceral desde otros órganos, en general representando las áreas en el embrión de donde se originaron los órganos respectivos.

Vía parietal para la transmisión del dolor abdominal y torácico. El dolor de las vísceras se localiza con frecuencia en dos áreas superficiales del cuerpo al mismo tiempo debido a la transmisión dual del dolor a través de la vía visceral referida y la vía parietal directa. Por lo tanto,**Figura 49-7.** muestra transmisión dual de un apéndice inflamado. Los impulsos de dolor pasan primero desde el apéndice a través de las fibras de dolor visceral ubicadas dentro de los haces de nervios simpáticos y luego hacia la médula espinal aproximadamente en T10 o T11; este dolor se refiere a un área alrededor del ombligo y es del tipo doloroso y calambres. Los impulsos de dolor también se originan a menudo en el peritoneo parietal

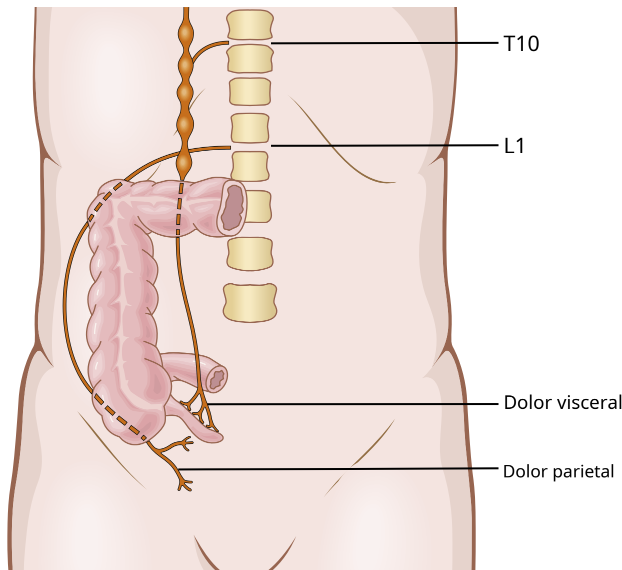


Figura 49-7. Transmisión visceral y parietal de señales de dolor desde el apéndice.

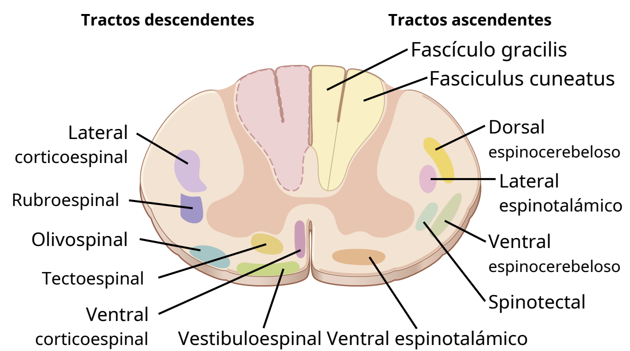


Figura 49-8. Sección transversal de la médula espinal que muestra los principales tractos ascendentes en el *Derecha* y principales tractos descendentes en el *izquierda.*

donde el apéndice inflamado toca o se adhiere a la pared abdominal. Estos impulsos provocan un dolor agudo directamente sobre el peritoneo irritado en el cuadrante inferior derecho del abdomen.

Algunas anomalías clínicas del dolor y otras sensaciones somáticas

Hiperalgesia: hipersensibilidad al dolor

Una vía nerviosa del dolor a veces se vuelve excesivamente excitable, lo que da lugar a *hiperalgesia.* Las posibles causas de hiperalgesia son las siguientes: (1) sensibilidad excesiva de los receptores del dolor, denominada *hiperalgesia primaria;* y (2) facilitación de la transmisión sensorial, llamada *hiperalgesia secundaria.*

Un ejemplo de hiperalgesia primaria es la extrema sensibilidad de la piel quemada por el sol, que resulta de la sensibilización de las terminaciones del dolor cutáneo por los productos tisulares locales de la quemadura, tal vez histamina, prostaglandinas y otros. La hiperalgesia secundaria suele deberse a lesiones en la médula espinal o el tálamo. Varias de estas lesiones se comentan en secciones posteriores.

Herpes Zoster (culebrilla)

De vez en cuando, *virus del herpes* infecta un ganglio de la raíz dorsal. Esta infección causa un dolor severo en el segmento dermatómico subordinado al ganglio, provocando así un tipo de dolor segmentario que rodea la mitad del cuerpo. La enfermedad se llama *infección de herpes,* o *herpes*, debido a una erupción cutánea que a menudo se produce.

La causa del dolor es presumiblemente la infección de las células neuronales del dolor en el ganglio de la raíz dorsal por el virus. Además de causar dolor, el virus es transportado por el flujo citoplásmico neuronal hacia afuera a través de los axones periféricos neuronales hasta sus orígenes cutáneos. Aquí, el virus causa una erupción que se vesicula en unos pocos días y luego forma una costra en unos pocos días, y todo ocurre dentro del área del dermatoma servida por la raíz dorsal infectada.

Tic Douloureux

En algunas personas, ocasionalmente se presenta un tipo de dolor lancinante o punzante en un lado de la cara en el área de distribución sensorial (o parte del área) del quinto o noveno nervios; este fenómeno se llama *tic douloureux* (o *neuralgia trigeminal* o *neuralgia glosofaríngea*). El dolor se siente como descargas eléctricas repentinas y puede aparecer solo durante unos segundos o puede ser casi continuo. A menudo, se desencadena por áreas desencadenantes extremadamente sensibles en la superficie de la cara, en la boca o dentro de la garganta, casi siempre por un estímulo mecanorreceptivo en lugar de un estímulo de dolor. Por ejemplo, cuando el paciente ingiere un bolo de comida, cuando la comida toca una amígdala, puede desencadenar un dolor lancinante severo en la porción mandibular del quinto nervio.

El dolor del tic doloroso generalmente se puede bloquear cortando quirúrgicamente el nervio periférico del área hipersensible. La porción sensorial del quinto nervio a menudo se secciona inmediatamente dentro del cráneo, donde las raíces motoras y sensoriales del quinto nervio se separan entre sí, de modo que las porciones motoras, que son necesarias para muchos movimientos de la mandíbula, se pueden salvar mientras que la sensorial los elementos se destruyen. Esta operación deja el lado de la cara anestésico, lo que puede resultar molesto. Además, a veces la operación no tiene éxito, lo que indica que la lesión que causa el dolor puede estar en el núcleo sensorial del tronco encefálico y no en los nervios periféricos.

Síndrome de Brown-Séquard

Si la médula espinal se secciona por completo, todas las sensaciones y funciones motoras distales al segmento de la sección se bloquean, pero si la médula espinal se secciona en un solo lado, la *Síndrome de Brown-Séquard* ocurre. Los efectos de tal sección se pueden predecir a partir del conocimiento de los tractos de fibra del cordón que se muestran en **Figura 49-8.**. Todas las funciones motoras están bloqueadas en el lado de la sección en todos los segmentos por debajo del nivel de la sección. Sin embargo, solo algunas de las modalidades de sensación se pierden en el lado seccionado y otras se pierden en el lado opuesto. Se pierden las sensaciones de dolor, calor y frío: las sensaciones servidas por la vía espinotalámica.*en el lado opuesto del cuerpo* en todos los dermatomas de dos a seis segmentos por debajo del nivel de la sección transversal. Por el contrario, las sensaciones que se transmiten solo en las columnas dorsal y dorsolateral (sensaciones cinestésicas y de posición, sensación de vibración, localización discreta y discriminación de dos puntos) se pierden *en el lado de la tran-*

sección en todos los dermatomas por debajo del nivel de la sección transversal. El "toque ligero" discreto se ve afectado en el lado de la sección transversal porque la vía principal para la transmisión del tacto ligero, la columna dorsal, se transecta. Es decir, las fibras de esta columna no cruzan hacia el lado opuesto hasta que llegan a la médula del cerebro. El "tacto crudo", que está mal localizado, aún persiste debido a la transmisión parcial en el tracto espinotalámico opuesto.

Dolor de cabeza

Los dolores de cabeza son un tipo de dolor referido a la superficie de la cabeza desde las estructuras profundas de la cabeza. Algunos dolores de cabeza son el resultado de estímulos de dolor que surgen dentro del cráneo, pero otros son el resultado del dolor que surge fuera del cráneo, como el de los senos nasales.

Cefalea de origen intracraneal

Áreas sensibles al dolor en la bóveda craneal. El cerebro tis- las demandas mismas son casi totalmente insensibles al dolor. Incluso cortar o estimular eléctricamente las áreas sensoriales de la corteza cerebral solo ocasionalmente causa dolor; en cambio, causa parestesias espinosas en el área del cuerpo representada por la porción de la corteza sensorial estimulada. Por lo tanto, es probable que gran parte o la mayor parte del dolor de cabeza no sea causado por daño en el cerebro mismo.

En cambio, *tirando de los senos venosos alrededor del cerebro, dañando el tentorio,* o *estirar la duramadre en la base del cerebro* puede causar un dolor intenso que se reconoce como dolor de cabeza. Además, casi cualquier tipo de estímulo traumatizante, aplastante o estirado al*vasos sanguíneos de las meninges* puede causar dolor de cabeza. Una estructura especialmente sensible es la arteria meníngea media; Los neurocirujanos tienen cuidado de anestesiar esta arteria específicamente cuando realizan operaciones cerebrales con el uso de anestesia local.

Áreas de la cabeza a las que se dirige la cefalea intracraneal Se refiere. La estimulación de los receptores del dolor en la bóveda cerebral por encima del tentorio, incluida la superficie superior del mismo tentorio, inicia impulsos de dolor en la porción cerebral del quinto nervio y, por lo tanto, causa dolor de cabeza referido a la mitad anterior de la cabeza en las áreas superficiales. suministrado por esta porción somatosensorial del quinto par craneal, como se muestra en Figura 49-9..

Por el contrario, los impulsos de dolor desde debajo de la tienda entran al sistema nervioso central principalmente a través de los nervios glosofaríngeo, vagal y segundo cervical, que también inervan el cuero cabelludo por encima, por detrás y ligeramente por debajo de la oreja. Los estímulos de dolor subtentorial provocan “cefalea occipital” referida a la parte posterior de la cabeza.

Tipos de cefalea intracraneal

Dolor de cabeza por meningitis. Uno de los dolores de cabeza más severos es el que resulta de la meningitis, que causa inflamación de las meninges, incluidas las áreas sensibles de la duramadre y las áreas sensibles alrededor de los senos venosos. Un daño tan intenso puede causar un dolor de cabeza extremo que se extiende por toda la cabeza.

Dolor de cabeza causado por baja presión del líquido cefalorraquídeo. La extracción de tan solo 20 mililitros de líquido del canal espinal, especialmente si la persona permanece en posición vertical, a menudo causa un intenso dolor de cabeza intracraneal. La eliminación de esta cantidad de líquido elimina parte de la flotación del cerebro que

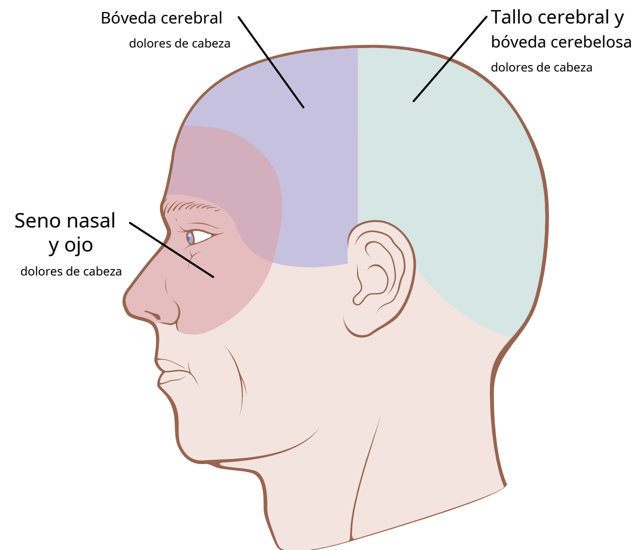


Figura 49-9. Áreas de dolor de cabeza por diferentes causas.

normalmente lo proporciona el líquido cefalorraquídeo. El peso del cerebro estira y distorsiona las diversas superficies durales y, por lo tanto, provoca el dolor que causa el dolor de cabeza.

Migraña. La migraña es un tipo especial de dolor de cabeza que puede resultar de una función vascular anormal, aunque se desconoce el mecanismo exacto. Las migrañas suelen comenzar con diversas sensaciones prodrómicas, como náuseas, pérdida de la visión en parte del campo visual, aura visual y otros tipos de alucinaciones sensoriales. Por lo general, los síntomas prodrómicos comienzan de 30 a 60 minutos antes del comienzo del dolor de cabeza. Cualquier teoría que explique la migraña también debe explicar los síntomas prodrómicos.

Una teoría de las migrañas es que la emoción o la tensión prolongadas provocan un vasoespasmo reflejo de algunas de las arterias de la cabeza, incluidas las arterias que irrigan el cerebro. El vasoespasmo teóricamente produce isquemia de porciones del cerebro, que es responsable de los síntomas prodrómicos. Luego, como resultado de la intensa isquemia, algo sucede en las paredes vasculares, tal vez el agotamiento de la contracción del músculo liso, para permitir que los vasos sanguíneos se vuelvan flácidos e incapaces de mantener el tono vascular normal durante 24 a 48 horas. La presión arterial en los vasos hace que se dilaten y pulsen intensamente, y se postula que el estiramiento excesivo de las paredes de las arterias, incluidas algunas arterias extracraneales, como la arteria temporal, causa el dolor real de las migrañas.

Puede haber una predisposición genética a los dolores de cabeza por migraña porque se han informado antecedentes familiares positivos de migraña en el 65% al 90% de los casos. Las migrañas también ocurren con el doble de frecuencia en mujeres que en hombres.

Dolor de cabeza alcohólico. Como muchas personas han experimentado, el dolor de cabeza a menudo sigue al consumo excesivo de alcohol. Es probable que el alcohol, por ser tóxico para los tejidos, irrite directamente las meninges y cause dolor intracraneal. La deshidratación también puede desempeñar un papel en la resaca que sigue a un atracón alcohólico; la hidratación generalmente atenúa pero no elimina el dolor de cabeza y otros síntomas de la resaca.

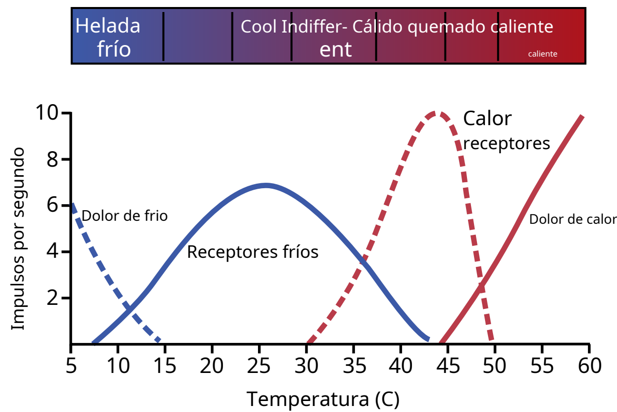


Figura 49-10. Frecuencias de descarga a diferentes temperaturas de la piel de un *fibra de dolor frío,* a *fibra fría,* a *fibra de calor,* y un *fibra de dolor por calor.*

Tipos extracraneales de dolor de cabeza

Dolor de cabeza como resultado de un espasmo muscular. Diez emocional sión a menudo hace que muchos de los músculos de la cabeza, especialmente los músculos adheridos al cuero cabelludo y los músculos del cuello adheridos al occipucio, se vuelvan espásticos; este mecanismo se postula como una causa común de dolor de cabeza. El dolor de los músculos espásticos de la cabeza supuestamente se refiere a las áreas suprayacentes de la cabeza y produce el mismo tipo de dolor de cabeza que las lesiones intracraneales.

Dolor de cabeza causado por irritación de la nariz y los accesorios Estructuras nasales. Las membranas mucosas de la nariz y los senos nasales son sensibles al dolor, pero no intensamente. Sin embargo, la infección u otros procesos irritativos en áreas extendidas de las estructuras nasales a menudo se acumulan y causan dolor de cabeza que se refiere detrás de los ojos o, en el caso de infección del seno frontal, a las superficies frontales de la frente y el cuero cabelludo, como se muestra en**Figura 49-9.**. Además, el dolor de los senos inferiores, como el de los senos maxilares, se puede sentir en la cara.

Dolor de cabeza causado por trastornos oculares. Dificultad para concentrarse Los ojos claramente pueden causar una contracción excesiva de los músculos ciliares del ojo en un intento por obtener una visión clara. Aunque estos músculos son extremadamente pequeños, se cree que su contracción tónica causa dolor de cabeza retroorbitario. Además, los intentos excesivos de enfocar los ojos pueden provocar un espasmo reflejo en varios músculos faciales y extraoculares, que es una posible causa de dolor de cabeza.

Un segundo tipo de dolor de cabeza que se origina en los ojos ocurre cuando los ojos se exponen a una irradiación excesiva de los rayos de luz, especialmente la luz ultravioleta. Mirar el sol o el arco de un soldador de arco durante unos pocos segundos puede provocar un dolor de cabeza que dura de 24 a 48 horas. El dolor de cabeza a veces es el resultado de una irritación "actínica" de las conjuntivas y el dolor se refiere a la superficie de la cabeza o retroorbitalmente. Sin embargo, enfocar la luz intensa de un arco o el sol en la retina también puede quemar la retina, lo que podría ser la causa del dolor de cabeza.

SENSACIONES TERMALES

RECEPTORES TÉRMICOS Y SU EXCITACIÓN

Las personas pueden percibir diferentes gradaciones de frío y calor, desde *helada* para *frío* para *frio* para *indiferente* para *cálido* para *caliente* para *muy caliente.*

Las gradaciones térmicas son discriminadas por al menos tres tipos de receptores sensoriales: receptores de frío, receptores de calor y receptores de dolor. Los receptores del dolor son estimulados sólo por grados extremos de calor o frío y son responsables, junto con los receptores de frío y calor, de las sensaciones de "frío helado" y "calor ardiente".

Los receptores de frío y calor se encuentran inmediatamente debajo de la piel en discretos y separados *lugares.* La mayoría de las áreas del cuerpo tienen de 3 a 10 veces más puntos fríos que puntos calientes; el número en diferentes áreas del cuerpo varía de 15 a 25 puntos fríos / cm^2 en los labios de 3 a 5 puntos fríos / cm^2 en el dedo a menos de 1 punto frío / cm^2 en algunas áreas amplias de la superficie del tronco.

Se cree que los receptores de calor son terminaciones nerviosas libres porque las señales de calor se transmiten principalmente a través de fibras nerviosas de tipo C amielínicas a velocidades de transmisión de sólo 0,4 a 2 m / s.

Se ha identificado un receptor de resfriado definitivo. Es una terminación nerviosa mielinizada especial, pequeña, de tipo Aδ que se ramifica varias veces, cuyas puntas sobresalen hacia las superficies inferiores de las células epidérmicas basales. Las señales se transmiten desde estos receptores a través de fibras nerviosas de tipo Aδ finamente mielinizadas a velocidades de aproximadamente 20 m / seg. Se cree que algunas sensaciones de frío también se transmiten en las fibras nerviosas de tipo C, lo que sugiere que algunas terminaciones nerviosas libres también podrían funcionar como receptores de frío.

Estimulación de los receptores térmicos: sensaciones de frío, frío, indiferencia, calor y calor. **Figura 49-10.**

muestra los efectos de diferentes temperaturas sobre las respuestas de cuatro tipos de fibras nerviosas: (1) una fibra del dolor estimulada por el frío; (2) una fibra fría; (3) una fibra de calor; y (4) una fibra de dolor estimulada por calor. Tenga en cuenta especialmente que estas fibras responden de manera diferente a diferentes niveles de temperatura. Por ejemplo, en el *muy* región fría, solo se estimulan las fibras del dolor frío (si la piel se enfría aún más y casi se congela o realmente se congela, estas fibras no pueden estimularse). A medida que la temperatura sube de + 10 ° C a 15 ° C, cesan los impulsos de dolor por frío, pero los receptores del frío comienzan a ser estimulados, alcanzando la estimulación máxima a unos 24 ° C y desapareciendo ligeramente por encima de los 40 ° C. Por encima de aproximadamente 30 ° C, los receptores de calor comienzan a estimularse, pero estos también se desvanecen a aproximadamente 49 ° C. Finalmente, alrededor de los 45 ° C, las fibras del dolor por calor comienzan a ser estimuladas por el calor y, paradójicamente, algunas de las fibras frías comienzan a ser estimuladas nuevamente, posiblemente por el daño en las terminaciones frías provocado por el calor excesivo.

Uno puede entender de **Figura 49-10.** que una persona determina las diferentes gradaciones de sensaciones térmicas por los grados relativos de estimulación de los diferentes tipos de terminaciones. También se puede entender por qué los grados extremos tanto de frío como de calor pueden ser dolorosos y por qué ambas sensaciones, cuando son lo suficientemente intensas, pueden producir casi la misma calidad de sensación, es decir, las sensaciones de frío helado y calor ardiente se sienten casi iguales.

Efectos estimulantes del aumento y la disminución de la temperatura: adaptación de los receptores térmicos. Cuando un receptor de frío se somete repentinamente a una caída abrupta de temperatura, se estimula fuertemente al principio, pero esta estimulación se desvanece rápidamente durante los primeros segundos y progresivamente más lentamente durante los siguientes 30 minutos o más. Es decir, el receptor se "adapta" en gran medida, pero nunca al 100%.

Así, es evidente que los sentidos térmicos responden marcadamente a *cambios de temperatura* además de poder responder a estados estables de temperatura. Esto significa que cuando la temperatura de la piel desciende activamente, una persona se siente mucho más fría que cuando la temperatura permanece fría al mismo nivel. Por el contrario, si la temperatura está aumentando activamente, la persona se siente mucho más cálida de lo que sentiría a la misma temperatura si fuera constante. La respuesta a los cambios de temperatura explica el grado extremo de calor que uno siente al entrar por primera vez en una tina de agua caliente y el grado extremo de frío que se siente al pasar de una habitación con calefacción al aire libre en un día frío.

MECANISMO DE ESTIMULACIÓN DE RECEPTORES TÉRMICOS

Se cree que los receptores de frío y calor son estimulados por cambios en sus tasas metabólicas, y que estos cambios resultan del hecho de que la temperatura altera la tasa de reacciones químicas intracelulares más del doble por cada cambio de 10 ° C. En otras palabras, la detección térmica probablemente no sea el resultado de los efectos físicos directos del calor o el frío en las terminaciones nerviosas, sino de la estimulación química de las terminaciones modificada por la temperatura.

Suma espacial de sensaciones térmicas. Debido a que el número de terminaciones frías o calientes en cualquier área de la superficie del cuerpo es pequeño, es difícil juzgar las gradaciones de temperatura cuando se estimulan áreas pequeñas de la piel. Sin embargo, cuando se estimula una gran área de la piel de una vez, las señales térmicas de toda el área son acumulativas. Por ejemplo, cambios rápidos de temperatura tan pequeños como Se pueden detectar 0,01 ° C si este cambio afecta a toda la superficie del cuerpo simultáneamente. Por el contrario, los cambios de temperatura 100 veces mayores a menudo no se detectarán cuando el área de la piel afectada tiene un tamaño de solo 1 centímetro cuadrado.

TRANSMISIÓN DE SEÑALES TÉRMICAS EN EL SISTEMA NERVIOSO

En general, las señales térmicas se transmiten en vías paralelas a las de las señales de dolor. Al entrar en la médula espinal, las señales viajan por algunos segmentos hacia arriba o hacia abajo en el *tracto de Lissauer* y luego terminan principalmente en las láminas I, II y III de los cuernos dorsales, lo mismo que para el dolor. Después de una pequeña cantidad de procesamiento por una o más neuronas del cordón, las señales entran en fibras térmicas ascendentes largas que cruzan al tracto sensorial anterolateral opuesto y terminan en (1) las áreas reticulares del tronco encefálico y (2) el complejo ventrobasal del tálamo.

Algunas señales térmicas también se transmiten a la corteza sensorial somática cerebral desde el complejo ventrobasal. En ocasiones, mediante estudios de microelectrodos se ha descubierto que una neurona en el área sensorial somática cortical I responde directamente a estímulos fríos o cálidos en un área específica de la piel. Sin embargo, la eliminación de toda la circunvolución cortical poscentral en una persona reduce, pero no anula, la capacidad de distinguir gradaciones de temperatura.

Bibliografía

Alles SRA, Smith PA: Etiología y farmacología del dolor neuropático. Pharmacol Rev 70: 315, 2018.

Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA: Migraine and the trigeminovascular system-40 años y contando. Lancet Neurol18: 795, 2019.

Baral P, Udit S, Chiu IM. Dolor e inmunidad: implicaciones para la defensa del huésped. Nat Rev Immunol 19: 433, 2019.

Bennett DL, Clark AJ, Huang J, Waxman SG, Dib-Hajj SD: El papel de los canales de sodio dependientes de voltaje en la señalización del dolor. Physiol Rev 99: 1079, 2019.

Bokiniec P, Zampieri N, Lewin GR, Poulet JF: Los circuitos neuronales de la percepción térmica. Curr Opin Neurobiol 52:98, 2018.

Bourinet E, Altier C, Hildebrand ME, et al: Canales iónicos permeables al calcio en la señalización del dolor. Physiol Rev 94:81, 2014.

Charles A: La fisiopatología de la migraña: implicaciones para el manejo clínico. Lancet Neurol 17: 174, 2018.

Darcq E, Kieffer BL: Receptores de opioides: ¿impulsores de la adicción? Nat Rev Neurosci 19: 499, 2018.

Denk F, McMahon SB, Tracey I: Vulnerabilidad al dolor: una perspectiva neurobiológica. Nat Neurosci 17: 192, 2014.

Dodick DW: Migraña: Lancet. 391: 1315, 2018.

Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K: ¿Tiene la inflamación un papel en la migraña? Nat Rev Neurol 15: 483, 2019.

Gebhart GF, Bielefeldt K: Fisiología del dolor visceral. Compr Physiol 6: 1609, 2016.

Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al: Fisiopatología de la migraña: un trastorno del procesamiento sensorial. Physiol Rev 97: 553, 2017.

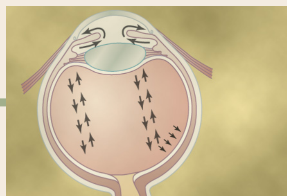
Groh A, Krieger P, Mease RA, Henderson L: Procesamiento del dolor agudo y crónico en el sistema talamocortical de humanos y modelos animales. Neurociencia 387: 58, 2018.

Huang S, Borgland SL, Zamponi GW: Modulación dopaminérgica de las señales de dolor en la corteza prefrontal medial: desafíos y perspectivas. Neurosci Lett 702: 71, 2019.

LaMotte RH, Dong X, Ringkamp M: neuronas sensoriales y circuitos que median el prurito. Nat Rev Neurosci. 15:19, 2014.

Prescott SA, Ma Q, De Koninck Y: codificación normal y anormal de los estímulos somatosensoriales que causan dolor. Nat Neurosci 17: 183, 2014. Steinhoff MS, von Mentzer B, Geppetti P, et al: Taquicininas y sus receptores: contribuciones al control fisiológico y los mecanismos de la enfermedad. Physiol Rev 94: 265, 2014.

Waxman SG, Zamponi GW: Regulación de la excitabilidad de las aferencias periféricas: objetivos de canales de iones emergentes. Nat Neurosci 17: 153, 2014. Zeilhofer HU, Wildner H, Yévenes GE: Inhibición sináptica rápida en el procesamiento sensorial espinal y el control del dolor. Physiol Rev 92: 193, 2012.



El ojo: I. Óptica de la visión

PRINCIPIOS FÍSICOS DE LA ÓPTICA

Comprender el sistema óptico del ojo requiere familiaridad con los principios básicos de la óptica, incluidos factores como la física de la refracción de la luz, el enfoque y la profundidad de enfoque. En este capítulo se presenta una breve revisión de estos principios físicos, seguida de una discusión sobre la óptica del ojo.

Refracción de la luz

Índice de refracción de una sustancia transparente. Rayos de luz viajan a través del aire a una velocidad de aproximadamente 300.000 km / seg, pero viajan mucho más lento a través de sólidos y líquidos transparentes. El índice de refracción de una sustancia transparente es el *proporción* de la velocidad de la luz en el aire a la velocidad de la sustancia. El índice de refracción del aire es 1,00. Por lo tanto, si la luz viaja a través de un tipo particular de vidrio a una velocidad de 200.000 km / seg, el índice de refracción de este vidrio es 300.000 dividido por 200.000, o 1,50.

Refracción de rayos de luz en una interfaz entre dos medios con diferentes índices de refracción. Cuando los rayos de luz viajando hacia adelante en una viga (como se muestra en **Figura 50-1.** *A*) golpear una interfaz que es *perpendicular* al haz, los rayos entran en el segundo medio sin desviarse de su curso. El único efecto que se produce es la disminución de la velocidad de transmisión y la longitud de onda más corta, como se muestra en la figura por las distancias más cortas entre los frentes de onda.

Si los rayos de luz atraviesan una interfaz angulada, como se muestra en **Figura 50-1.** *B*, los rayos se curvan si los índices de refracción de los dos medios son diferentes entre sí. En esta figura, los rayos de luz salen del aire, que tiene un índice de refracción de 1,00, y entran en un bloque de vidrio que tiene un índice de refracción de 1,50. Cuando el rayo golpea por primera vez la interfaz angulada, el borde inferior del rayo entra en el vidrio por delante del borde superior. El frente de onda en la parte superior del haz continúa viajando a una velocidad de 300.000 km / seg, mientras que el que entró en el vidrio viaja a una velocidad de 200.000 km / seg. Esta diferencia de velocidad hace que la parte superior del frente de onda se mueva por delante de la parte inferior de modo que el frente de onda ya no sea vertical sino que esté angulado a la derecha. Porque *la dirección en la que viaja la luz es siempre perpendicular al plano del frente de onda,* la dirección de desplazamiento del haz de luz se inclina hacia abajo.

Esta curvatura de los rayos de luz en una interfaz angulada se conoce como *refracción.* Nótese particularmente que el grado de refracción aumenta en función de lo siguiente: (1) el relación de los dos índices de refracción de los dos medios transparentes; y (2) el grado de angulación entre la interfaz y el frente de onda entrante.

Aplicación de los principios de refracción a las lentes

La lente convexa enfoca los rayos de luz. **Figura 50-2.** muestra rayos de luz paralelos que entran en una lente convexa. Los rayos de luz que atraviesan el centro de la lente inciden sobre la lente exactamente perpendicular a la superficie de la lente y, por lo tanto, atraviesan la lente sin ser refractados. Sin embargo, hacia cualquier borde de la lente, los rayos de luz inciden en una interfaz progresivamente más angulada. Los rayos externos se inclinan cada vez más hacia el centro, que se llama *convergencia* de

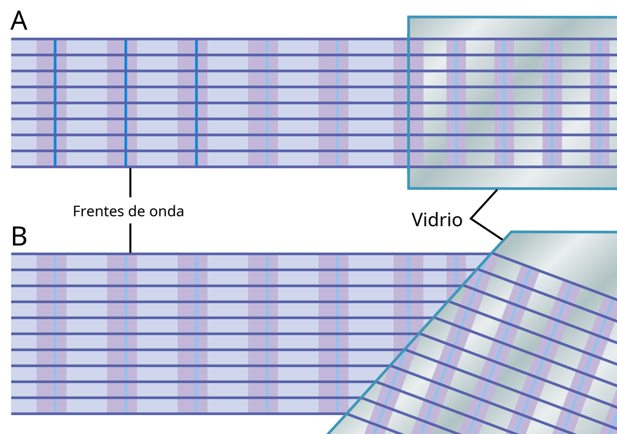


Figura 50-1. Rayos de luz que entran en una superficie de vidrio perpendicular a los rayos de luz. **(A)** y una superficie de vidrio angulada a los rayos de luz **(B)**. Esta figura demuestra que la distancia entre las ondas después de que entran en el vidrio se reduce a aproximadamente dos tercios de la que hay en el aire. También muestra que los rayos de luz que inciden sobre una superficie de vidrio en ángulo están doblados.

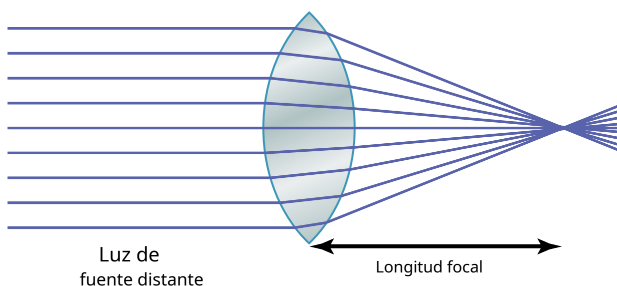


Figura 50-2. Flexión de los rayos de luz en cada superficie de una lente esférica convexa que muestra que los rayos de luz paralelos se enfocan a un *punto focal.*

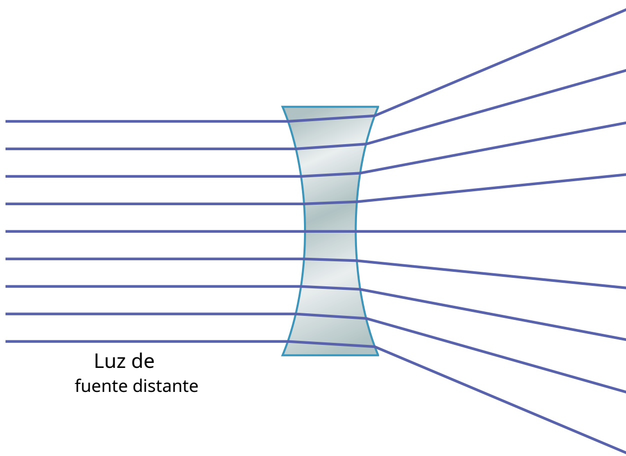


Figura 50-3. Flexión de los rayos de luz en cada superficie de una lente esférica cóncava que muestra que los rayos de luz paralelos son *divergió.*

los rayos. La mitad de la flexión ocurre cuando los rayos entran en la lente y la mitad ocurre cuando los rayos salen del lado opuesto. Si la lente tiene exactamente la curvatura adecuada, los rayos de luz paralelos que pasan a través de cada parte de la lente se doblarán exactamente lo suficiente para que todos los rayos pasen por un solo punto, llamado*punto focal.*

Lente cóncava diverge los rayos de luz. **Figura 50-3.** muestra el efecto de una lente cóncava sobre rayos de luz paralelos. Los rayos que entran en el centro de la lente inciden en una interfaz que es perpendicular al haz y, por lo tanto, no se refractan. Los rayos del borde de la lente entran en la lente antes que los rayos del centro. Este efecto es opuesto al efecto en la lente convexa, y hace que los rayos de luz periféricos *divergir* de los rayos de luz que atraviesan el centro de la lente. Por lo tanto, la lente cóncava*diverge* rayos de luz, pero la lente convexa *converge* rayos de luz.

La lente cilíndrica dobla los rayos de luz en un solo plano: comparación con las lentes esféricas. **Figura 50-4.** muestra ambos un convexo *esférico* lente y una convexa *cilíndrico* lente. Tenga en cuenta que la lente cilíndrica dobla los rayos de luz de los dos lados de la lente, pero no de la parte superior o inferior, es decir, la flexión ocurre en un plano pero no en el otro. Por lo tanto, los rayos de luz paralelos se desvían a un*línea focal.* Por el contrario, los rayos de luz que pasan a través de la lente esférica se refractan en todos los bordes de la lente (en ambos planos) hacia el rayo central, y todos los rayos llegan a una *punto focal.*

La lente cilíndrica queda bien demostrada mediante el uso de un tubo de ensayo lleno de agua. Si el tubo de ensayo se coloca en un haz de luz solar y un trozo de papel se acerca progresivamente al lado opuesto del tubo, se encontrará una cierta distancia a la que los rayos de luz llegan a un*línea focal.* La lente esférica se demuestra con una lupa ordinaria. Si una lente de este tipo se coloca en un haz de luz solar y un trozo de papel se acerca progresivamente a la lente, los rayos de luz incidirán en un punto focal común a una distancia adecuada.

Cóncavo lentes cilíndricas *divergir* rayos de luz en un solo plano de la misma manera que *convexo* lentes cilíndricas *converger* rayos de luz en un plano. **Figura 50-5.*A*** muestra cómo se enfoca la luz desde una fuente puntual a una línea de enfoque mediante una lente cilíndrica.

Combinación de dos lentes cilíndricos en ángulo recto Es igual a una lente esférica. **Figura 50-5.*B*** muestra dos convexos

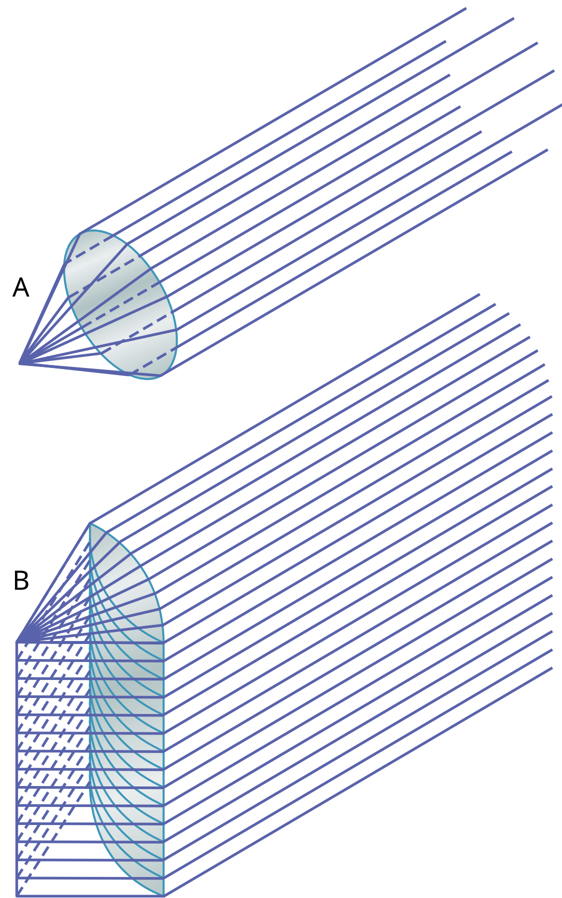


Figura 50-4. A, *Enfoque puntual* de rayos de luz paralelos por una lente esférica convexa. **B,** *Enfoque de línea* de rayos de luz paralelos por una lente convexa cilíndrica.

lentes cilíndricas en ángulo recto entre sí. La lente cilíndrica vertical converge los rayos de luz que pasan a través de los dos lados de la lente, y la lente horizontal converge los rayos superior e inferior. Por lo tanto, todos los rayos de luz llegan a un solo punto de enfoque. En otras palabras,*dos lentes cilíndricas cruzadas en ángulo recto entre sí realizan la misma función que una lente esférica del mismo poder refractivo.*

Distancia focal de una lente

La distancia más allá de una lente convexa a la que *paralelo* los rayos convergen en un punto focal común se llama *longitud focal* de la lente. El diagrama en la parte superior de**Figura 50-6.** demuestra este enfoque de rayos de luz paralelos.

En el diagrama del medio, los rayos de luz que entran en la lente convexa no son paralelos sino que son *divergente* porque el origen de la luz es una fuente puntual no muy lejos de la lente. Debido a que estos rayos divergen hacia afuera de la fuente puntual, no se enfocan a la misma distancia de la lente que los rayos paralelos. En otras palabras, cuando los rayos de luz que ya divergen entran en una lente convexa, la distancia de enfoque en el otro lado de la lente está más lejos de la lente que la distancia focal de la lente para rayos paralelos.

El diagrama inferior de **Figura 50-6.** muestra rayos de luz que divergen hacia una lente convexa que tiene una curvatura mucho mayor que la de las otras dos lentes de la figura. En este diagrama, la distancia desde la lente a la que se enfocan los rayos de luz es exactamente la misma que la de la lente en el primer diagrama, en la que la lente es menos convexa pero los rayos

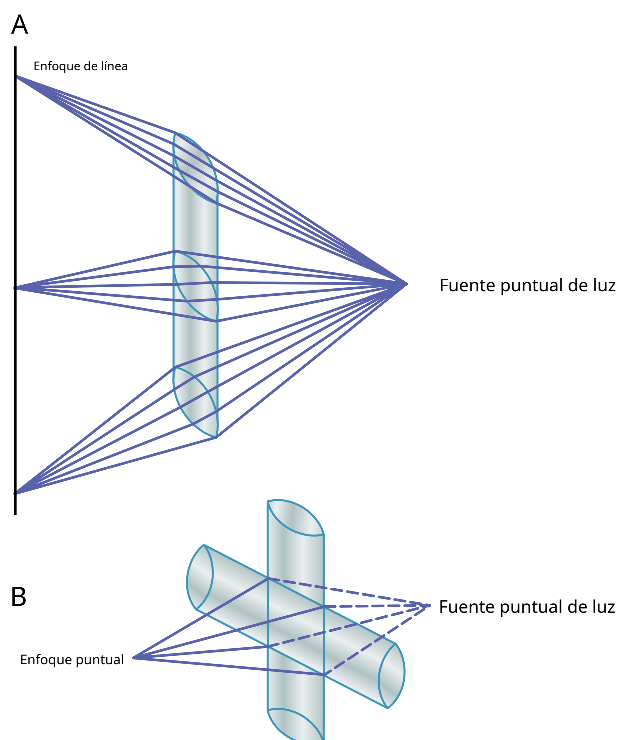


Figura 50-5. A,Enfoque de luz desde una fuente puntual a un enfoque lineal mediante una lente cilíndrica. **B,** Dos lentes convexas cilíndricas en ángulo recto entre sí, lo que demuestra que una lente converge los rayos de luz en un plano y la otra lente converge los rayos de luz en el plano en ángulo recto. Las dos lentes combinadas dan el mismo enfoque puntual que el obtenido con una sola lente convexa esférica.

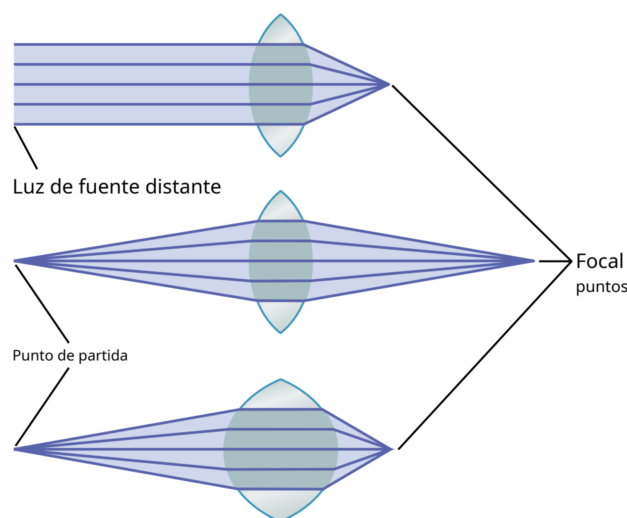


Figura 50-6. Las dos lentes superiores de esta figura tienen la misma distancia focal, pero los rayos de luz que entran por la lente superior son paralelos, mientras que los que entran por la lente del medio son divergentes. Se muestra el efecto de los rayos paralelos frente a los divergentes sobre la distancia focal. La lente inferior tiene mucho más poder refractivo que cualquiera de las otras dos lentes (es decir, tiene una distancia focal mucho más corta), lo que demuestra que cuanto más fuerte es la lente, más cerca de la lente está el punto focal.

entrando en ella son paralelos. Esto demuestra que tanto los rayos paralelos como los rayos divergentes pueden enfocarse a la misma distancia más allá de una lente, siempre que la lente cambie su convexidad.

Formación de una imagen por una lente convexa

Figura 50-7.*A* muestra una lente convexa con dos fuentes de luz puntuales a la izquierda. Debido a que los rayos de luz pasan a través del centro de una lente convexa sin ser refractados en ninguna dirección, se muestra que los rayos de luz de cada fuente puntual de luz llegan a un foco puntual en el lado opuesto de la lente. *directamente en línea con la fuente puntual y el centro de la lente.*

Cualquier objeto frente a la lente es, en realidad, un mosaico de fuentes puntuales de luz. Algunos de estos puntos son muy brillantes y otros muy débiles, y varían en color. Cada fuente puntual de luz sobre el objeto llega a un foco de punto separado en el lado opuesto de la lente en línea con el centro de la lente. Si se coloca una hoja de papel blanca a la distancia de enfoque de la lente, se puede ver una imagen del objeto, como se demuestra en **Figura 50-7.*B*.** Sin embargo, esta imagen está al revés con respecto al objeto original, y los dos lados laterales de la imagen están invertidos. La lente de una cámara enfoca imágenes en película mediante este método.

Medición de la potencia refractiva de una lente: dioptrías

Cuanto más una lente dobla los rayos de luz, mayor es su "poder refractivo". Este poder refractivo se mide en términos de*dioptrías.* El poder de refracción en dioptrías de una lente convexa es igual a 1 metro dividido por su distancia focal. Por lo tanto, una lente esférica que converge rayos de luz paralelos a un punto focal 1 metro más allá de la lente tiene un poder refractivo de + 1 dioptría, como se muestra en **Figura 50-8.**. Si la lente es capaz de doblar rayos de luz paralelos el doble que una lente con una potencia de +1 dioptría, se dice que tiene una fuerza de +2 dioptrías, y los rayos de luz llegan a un punto focal 0,5 metros más allá de la lente. . Una lente capaz de hacer converger rayos de luz paralelos a un punto focal a solo 10 centímetros (0,10 metros) más allá de la lente tiene un poder de refracción de +10 dioptrías.

El poder de refracción de las lentes cóncavas no se puede establecer en términos de la distancia focal más allá de la lente porque los rayos de luz divergen en lugar de enfocarse en un punto. Sin embargo, si una lente cóncava diverge los rayos de luz a la misma velocidad que una lente convexa de 1 dioptría los hace converger, se dice que la lente cóncava tiene una intensidad dióptrica de -1. Del mismo modo, si la lente cóncava diverge los rayos de luz tanto como los hace converger una lente de + 10 dioptrías, se dice que esta lente tiene una intensidad de -10 dioptrías.

Las lentes cóncavas “neutralizan” el poder refractivo de las lentes convexas. Por lo tanto, colocar una lente cóncava de 1 dioptría inmediatamente delante de una lente convexa de 1 dioptría da como resultado un sistema de lentes con potencia refractiva cero.

Las resistencias de las lentes cilíndricas se calculan de la misma manera que las resistencias de las lentes esféricas, excepto que *eje* de la lente cilíndrica debe indicarse además de su resistencia. Si una lente cilíndrica enfoca rayos de luz paralelos a una línea de enfoque 1 metro más allá de la lente, tiene una intensidad de +1 dioptría. Por el contrario, si una lente cilíndrica de tipo cóncavo*diverge* rayos de luz tanto como una lente cilíndrica de + 1 dioptría *converge* ellos, tiene una intensidad de -1 dioptría. Si la línea enfocada es horizontal, se dice que su eje es de 0 grados. Si es vertical, su eje es de 90 grados.

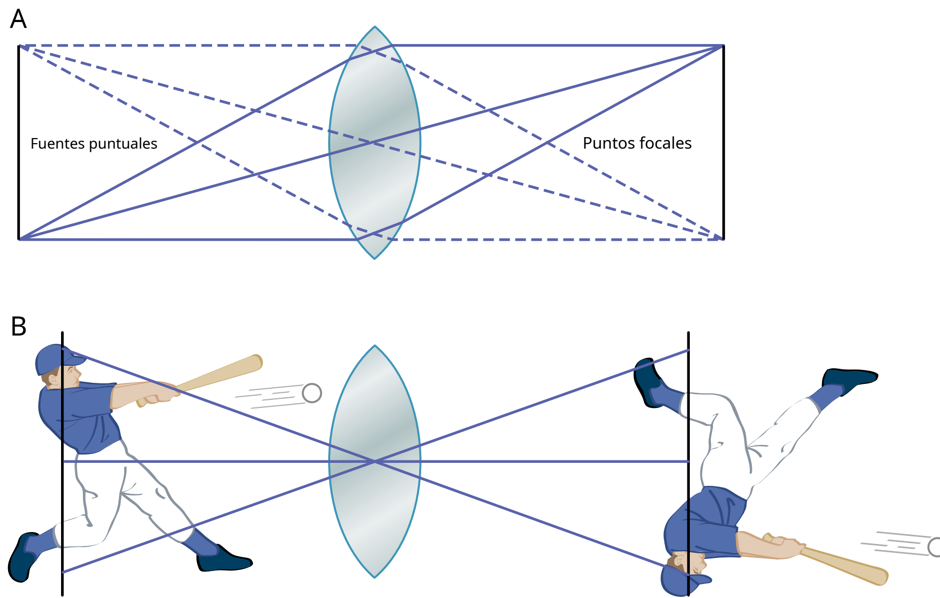


Figura 50-7. A,Dos fuentes de luz puntuales enfocadas en dos puntos separados en lados opuestos de la lente. **B,** Formación de una imagen mediante una lente esférica convexa.

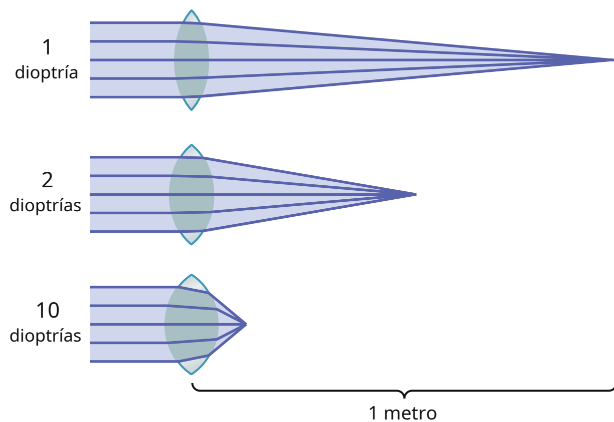


Figura 50-8. Efecto de la fuerza de la lente en la distancia focal.

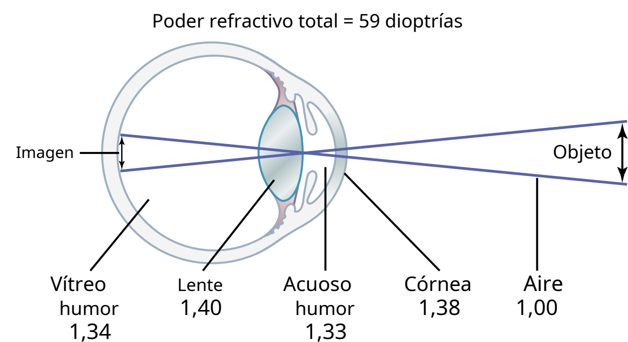


Figura 50-9. El ojo como cámara. Los números son los índices de refracción.

ÓPTICA DEL OJO

El sistema de lentes del ojo (**Figura 50-9.**) se compone de cuatro interfaces refractivas: (1) la interfaz entre el aire y la superficie anterior de la córnea; (2) la interfaz entre la superficie posterior de la córnea y el humor acuoso; (3) la interfaz entre el humor acuoso y la superficie anterior del cristalino del ojo; y (4) la interfaz entre la superficie posterior del cristalino y el humor vítreo. El índice interno de aire es 1, la córnea, 1,38, el humor acuoso, 1,33, el cristalino (en promedio), 1,40, y el humor vítreo, 1,34.

Consideración de todas las superficies refractivas del ojo como un solo lente: el ojo "reducido". Si todas las superficies refractivas del ojo se suman algebraicamente y luego se consideran una sola lente, la óptica del ojo normal puede simplificarse y representarse esquemáticamente como un "ojo reducido". Esta representación es útil en cálculos simples. En el ojo reducido, una sola superficie refractiva se considera que existe, con su punto central 17 milímetros delante de la retina y un poder refractivo total de 59 dioptrías cuando el cristalino se acomoda para visión lejana.

Aproximadamente dos tercios de las 59 dioptrías de poder refractivo del ojo provienen de la superficie anterior de la córnea (*no* por la lente del ojo). La razón principal de este fenómeno es que el índice de refracción de la córnea es marcadamente diferente del del aire, mientras que el índice de refracción del cristalino no es muy diferente de los índices del humor acuoso y del humor vítreo.

El poder de refracción total del cristalino interno del ojo, ya que normalmente se encuentra en el ojo rodeado de líquido a cada lado, es de solo 20 dioptrías, aproximadamente un tercio del poder de refracción total del ojo. Sin embargo, la importancia de la lente interna es que, en respuesta a las señales nerviosas del cerebro, *su curvatura se puede aumentar*marcadamente para proporcionar "acomodación", que se analiza más adelante en el capítulo.

Formación de una imagen en la retina. De la misma manera que una lente de vidrio puede enfocar una imagen en una hoja de papel, el sistema de lentes del ojo puede enfocar una imagen en la retina.

La imagen se invierte y se invierte con respecto al objeto. Sin embargo, la mente percibe los objetos en posición vertical a pesar de la orientación invertida de la retina porque el cerebro está entrenado para considerar una imagen invertida como normal.

MECANISMO DE "ALOJAMIENTO"

En los niños, el poder de refracción del cristalino del ojo puede aumentarse voluntariamente de 20 dioptrías a aproximadamente 34 dioptrías, que es una "acomodación" de 14 dioptrías. Para hacer esta acomodación, la forma de la lente se cambia de la de una lente moderadamente convexa a la de una lente muy convexa.

En una persona joven, el cristalino está compuesto por una fuerte cápsula elástica llena de líquido viscoso, proteínico pero transparente. Cuando la lente está en un estado relajado, sin tensión en su cápsula, asume una forma casi esférica, debido principalmente a la retracción elástica de la cápsula de la lente. Sin embargo, como se muestra en**Figura 50-10.**, alrededor de 70 *ligamentos suspensorios* adjuntar radialmente alrededor de la lente, tirando de los bordes de la lente hacia el círculo exterior del globo ocular. Estos ligamentos se tensan constantemente por sus inserciones en el borde anterior de la coroides y la retina. La tensión en los ligamentos hace que el cristalino permanezca relativamente plano en condiciones normales del ojo.

También se encuentra en las uniones laterales de los ligamentos del cristalino al globo ocular. *músculo ciliar,* que tiene dos conjuntos separados de fibras musculares lisas:*fibras meridionales* y *fibras circulares.* Las fibras meridionales se extienden desde los extremos periféricos de los ligamentos suspensorios hasta la unión corneoescleral. Cuando estas fibras musculares se contraen, la*inserciones periféricas* de los ligamentos del cristalino se tiran medialmente hacia los bordes de la córnea, liberando así la tensión de los ligamentos en el cristalino. Las fibras circulares están dispuestas circularmente alrededor de las uniones ligamentarias de modo que cuando se contraen, se produce una acción similar a un esfínter, disminuyendo el diámetro del círculo de las uniones ligamentarias; esta acción también permite que los ligamentos tiren menos de la cápsula del cristalino.

Por tanto, la contracción de cualquier conjunto de fibras musculares lisas en el músculo ciliar relaja los ligamentos de la cápsula del cristalino y el cristalino adquiere una forma más esférica, como la de un globo, debido a la elasticidad natural de la cápsula del cristalino.

La acomodación está controlada por nervios parasimpáticos. El músculo ciliar está controlado casi en su totalidad por señales del nervio parasimpático transmitidas al ojo a través del tercer par craneal desde el núcleo del tercer par en el tronco del encéfalo, como se explica en Capitulo 52. La estimulación de los nervios parasimpáticos contrae ambos conjuntos de fibras musculares ciliares, lo que relaja los ligamentos del cristalino, lo que permite que el cristalino se vuelva más grueso y aumente su poder refractivo. Con este mayor poder de refracción, el ojo enfoca los objetos más cercanos que cuando el ojo tiene menos poder de refracción. En consecuencia, a medida que un objeto distante se mueve hacia el ojo, el número de impulsos parasimpáticos que inciden en el músculo ciliar debe incrementarse progresivamente para el ojo.

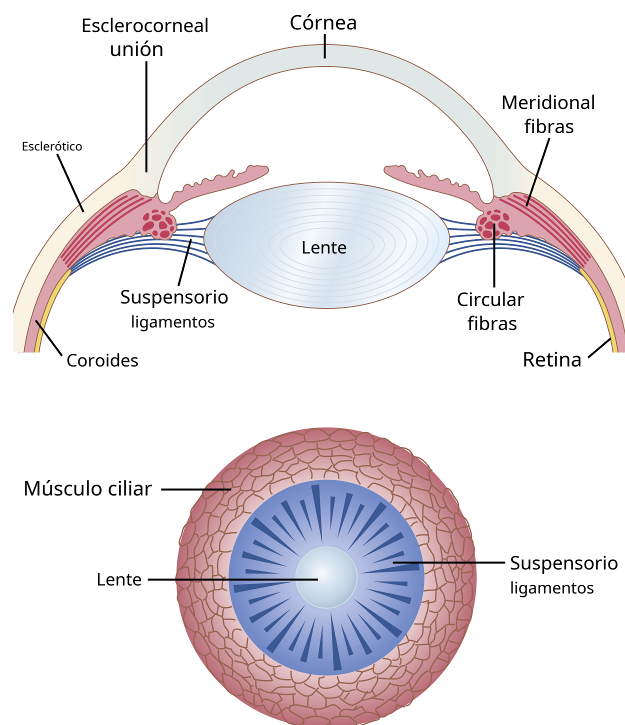


Figura 50-10. Mecanismo de acomodación (focalización).

para mantener el objeto constantemente enfocado. La estimulación simpática tiene un efecto adicional en la relajación del músculo ciliar, pero este efecto es tan débil que casi no juega ningún papel en el mecanismo de acomodación normal; la neurofisiología de este mecanismo se discute enCapitulo 52.

Presbicia: pérdida de acomodación por el lente. A medida que una persona envejece, el cristalino se hace más grande y más grueso y se vuelve mucho menos elástico, en parte debido a la desnaturalización progresiva de las proteínas del cristalino. La capacidad del cristalino para cambiar de forma disminuye con la edad. El poder de acomodación disminuye de aproximadamente 14 dioptrías en un niño a menos de 2 dioptrías cuando una persona alcanza los 45 a 50 años y esencialmente a 0 dioptrías a los 70 años. A partir de entonces, la lente permanece casi totalmente inadaptada, una condición conocida como *presbicia.*

Una vez que una persona ha alcanzado el estado de presbicia, cada ojo permanece enfocado permanentemente a una distancia casi constante; esta distancia depende de las características físicas de los ojos de cada persona. Los ojos ya no pueden adaptarse tanto a la visión de cerca como a la de lejos. Para ver claramente tanto en la distancia como cerca, una persona mayor debe usar anteojos bifocales, con el segmento superior enfocado para ver de lejos y el segmento inferior enfocado para ver de cerca (por ejemplo, para leer).

DIÁMETRO PUPILAR

La función principal del iris es aumentar la cantidad de luz que ingresa al ojo durante la oscuridad y disminuir la cantidad de luz que ingresa al ojo durante el día. Los reflejos para controlar este mecanismo se consideran en Capitulo 52.

La cantidad de luz que entra al ojo a través de la pupila es proporcional a la *zona* de la pupila o al *cuadrado del diámetro* de la pupila. La pupila del ojo humano puede llegar a ser tan pequeña como aproximadamente 1,5 milímetros y tan grande como 8 milímetros de diámetro. La cantidad de luz que ingresa al ojo puede cambiar aproximadamente 30 veces como resultado de cambios en la apertura pupilar.

La "profundidad de enfoque" del sistema de lentes aumenta con la disminución del diámetro pupilar. **Figura 50-11.** muestra dos ojos que son exactamente iguales excepto por los diámetros de las aberturas pupilares. En el ojo superior, la apertura pupilar es pequeña y, en el ojo inferior, la apertura es grande. Frente a cada uno de estos dos ojos hay dos pequeñas fuentes puntuales de luz; la luz de cada uno pasa a través de la apertura pupilar y se enfoca en la retina. En consecuencia, en ambos ojos, la retina ve dos puntos de luz perfectamente enfocados. Si la retina se mueve hacia adelante o hacia atrás a una posición desenfocada (líneas discontinuas), el tamaño de cada punto no cambiará mucho en el ojo superior, pero en el ojo inferior el tamaño de cada punto aumentará considerablemente, convirtiéndose en un "borrón". circulo." En otras palabras, el sistema de lentes superior es mucho mayor*profundidad de enfoque* que el sistema de lentes inferior. Cuando un sistema de lentes tiene una gran profundidad de enfoque, la retina se puede desplazar considerablemente del plano focal, o la fuerza de la lente puede cambiar considerablemente de lo normal y la imagen permanecerá casi nítida, mientras que cuando un sistema de lentes tiene un ”Profundidad de enfoque, alejar la retina solo ligeramente del plano focal provoca una imagen borrosa extrema.

La mayor profundidad de enfoque posible se produce cuando la pupila es extremadamente pequeña. La razón de esto es que con una apertura muy pequeña, casi todos los rayos pasan por el centro de la lente, y la mayoría de los rayos centrales están siempre enfocados, como se explicó anteriormente.

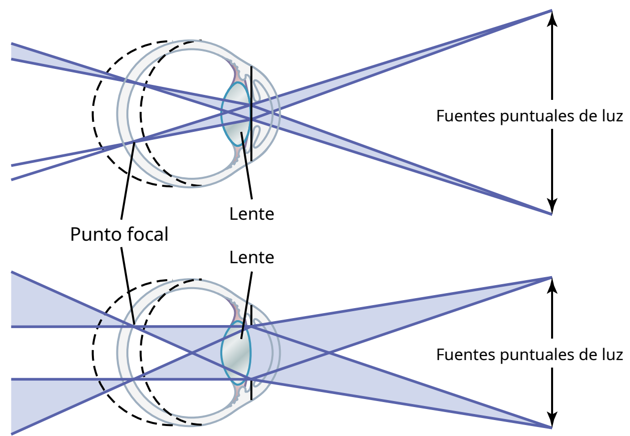


Figura 50-11. Efecto de pequeño *(cima)* y largo *(fondo)* aperturas pupilares en profundidad de foco.

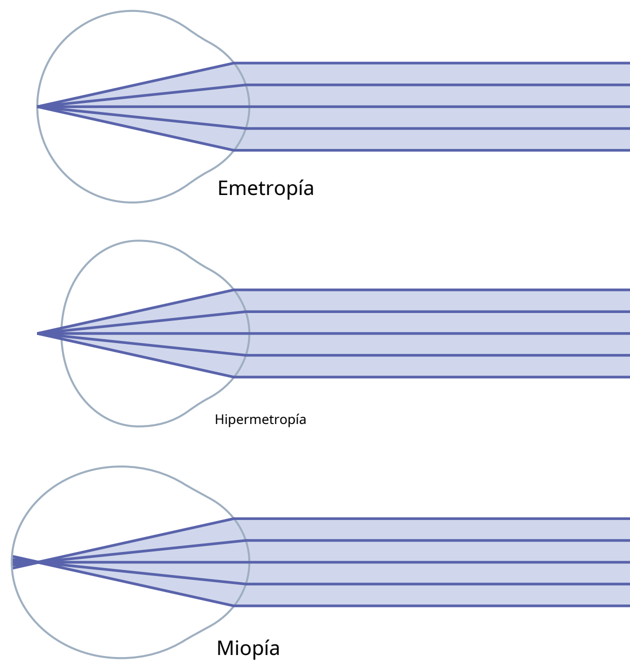


Figura 50-12. Los rayos de luz paralelos se enfocan en la retina en la emetropía, detrás de la retina en la hipermetropía y delante de la retina en la miopía.

Errores de refracción

Vea el video 50-1.

Emetropía (visión normal). Como se muestra en **Figura 50-12.**, el ojo se considera normal, o *emétrope* si rayos de luz paralelos *de objetos distantes* están bien enfocados en la retina *cuando el músculo ciliar está completamente relajado.* Esto significa que el ojo emétrope puede ver claramente todos los objetos distantes con su músculo ciliar relajado. Sin embargo, para enfocar objetos a corta distancia, el ojo debe contraer su músculo ciliar y, por lo tanto, proporcionar un grado adecuado de acomodación.

Hipermetropía (hipermetropía). Hipermetropía, también conocida como La “hipermetropía” suele deberse a un globo ocular demasiado corto o, en ocasiones, a un sistema de lentes demasiado débil. En esta condición, como se ve en el panel central de**Figura 50-12.**, los rayos de luz paralelos no se desvían lo suficiente por el sistema de lentes relajados para enfocarse en el momento en que llegan a la retina. Para superar esta anomalía, el músculo ciliar debe contraerse para aumentar la fuerza del cristalino. Al utilizar el mecanismo de acomodación, una persona con hipermetropía es capaz de enfocar objetos distantes en la retina. Si la persona ha utilizado solo una pequeña cantidad de fuerza en el músculo ciliar para adaptarse a los objetos distantes, todavía le queda mucho poder de acomodación y los objetos más y más cerca del ojo también se puede enfocar de manera nítida hasta que el músculo ciliar se haya contraído hasta su límite. En la vejez, cuando la lente se vuelve "presbicia", una persona con hipermetropía a menudo no puede acomodar la lente lo suficiente como para enfocar incluso en objetos distantes, y mucho menos en objetos cercanos.

Miopía (miopía). En la miopía, o "visión cercana-edness ”, cuando el músculo ciliar está completamente relajado, los rayos de luz provenientes de objetos distantes se enfocan frente a la retina, como se muestra en el panel inferior de **Figura 50-12.**. Esta condición generalmente se debe a un globo ocular demasiado largo, pero también puede ser el resultado de un exceso de poder refractivo en el sistema de lentes del ojo.

No existe ningún mecanismo por el cual el ojo pueda disminuir la fuerza de su cristalino a menos de la que existe cuando el músculo ciliar está completamente relajado. Una persona miope no tiene ningún mecanismo para enfocar objetos distantes de manera nítida en la retina. Sin embargo, a medida que un objeto se acerca al ojo de la persona,

finalmente se acerca lo suficiente para poder enfocar su imagen. Luego, cuando el objeto se acerca aún más al ojo, la persona puede utilizar el mecanismo de acomodación para mantener la imagen enfocada con claridad. La persona amiope tiene un límite definido "punto lejano" para una visión clara.

Corrección de la miopía y la hipermetropía mediante el uso de Lentes. Si las superficies refractivas del ojo tienen demasiado poder refractivo, como en *miopía,* este poder refractivo excesivo se puede neutralizar colocando una lente esférica cóncava delante del ojo, que hará divergir los rayos. Tal corrección se muestra en el diagrama superior deFigura 50-13.. Por el contrario, en una persona que ha*hipermetropía*-es decir, alguien que tiene un sistema de lentes demasiado débil; la visión anormal se puede corregir agregando poder refractivo usando una lente convexa en la parte delantera del ojo. Esta corrección se demuestra en el diagrama inferior deFigura 50-13..

Por lo general, se determina la fuerza de la lente cóncava o convexa necesaria para una visión clara mediante "prueba y error", es decir, probando primero una lente fuerte y luego una lente más fuerte o más débil hasta encontrar la que da la mejor agudeza visual.

Astigmatismo. El astigmatismo es un error de refracción del ojo que hace que la imagen visual en un plano se enfoque a una distancia diferente a la del plano en ángulo recto. El astigmatismo suele ser el resultado de una curvatura demasiado grande de la córnea en un plano del ojo. Un ejemplo de lente astigmática sería la superficie de una lente como la de un huevo que se encuentra de lado a la luz entrante. El grado de curvatura en el plano a través del eje largo del huevo no es tan grande como el grado de curvatura en el plano a través del eje corto.

Debido a que la curvatura de la lente astigmática a lo largo de un plano es menor que la curvatura a lo largo del otro plano, los rayos de luz que inciden en las partes periféricas de la lente en un plano no se doblan tanto como los rayos que inciden en las partes periféricas del otro plano. Este efecto se demuestra en Figura 50-14., que muestra rayos de luz que se originan en una fuente puntual y pasan a través de una lente astigmática alargada. Los rayos de luz en el plano vertical, indicados por el plano BD, son refractados en gran medida por la lente astigmática debido a la mayor curvatura en la dirección vertical que en la dirección horizontal. Por el contrario, los rayos de luz en el plano horizontal, indicados por el plano AC, no se desvían tanto como los rayos de luz en el plano vertical BD. Por lo tanto, los rayos de luz que pasan a través de una lente astigmática no llegan todos a un punto focal común porque los rayos de luz que pasan a través de un plano se enfocan muy por delante de los que pasan por el otro plano.

El poder de acomodación del ojo nunca puede compensar el astigmatismo porque, durante la acomodación, la curvatura del cristalino cambia aproximadamente por igual en ambos planos; por tanto, en el astigmatismo, cada uno de los dos planos requiere un grado diferente de acomodación. Por lo tanto, sin la ayuda de anteojos, una persona con astigmatismo nunca ve con nitidez.

Corrección del astigmatismo con lente cilíndrica. Uno puede considerar que un ojo astigmático tiene un sistema de lentes compuesto por dos lentes cilíndricos de diferente intensidad y colocados en ángulo recto entre sí. Para corregir el astigmatismo, el procedimiento habitual es encontrar una lente esférica por ensayo y error que corrija el enfoque en uno de los dos planos de

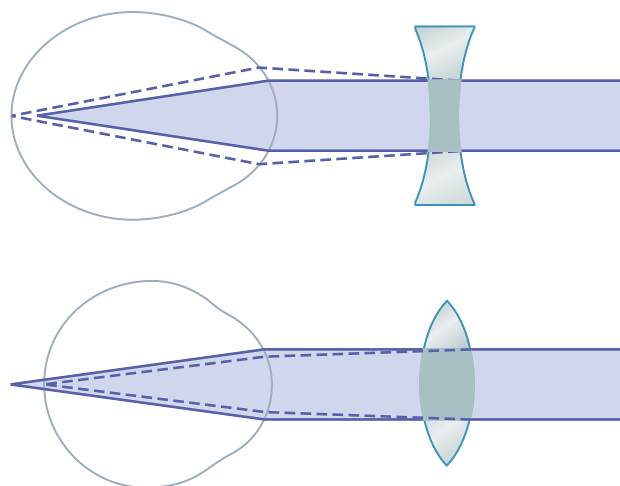


Figura 50-13. Corrección de la miopía con lente cóncava *(cima)* y corrección de la hipermetropía con una lente convexa. *(fondo)*.

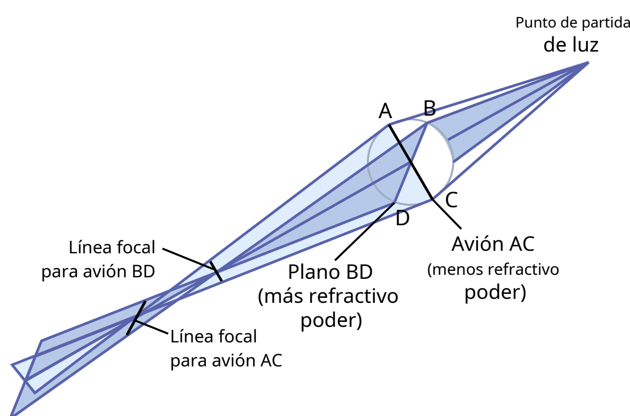


Figura 50-14. Astigmatismo, que demuestra que los rayos de luz se enfocan a una distancia focal en un plano focal. *(avión AC)* y a otra distancia focal en el plano en ángulo recto *(avión BD).*

la lente astigmática. Luego, se usa una lente cilíndrica adicional para corregir el error restante en el plano restante. Para hacer esto, tanto el*eje* y el *fuerza* de la lente cilíndrica requerida debe determinarse.

Existen varios métodos para determinar el eje del componente cilíndrico anormal del sistema de lentes de un ojo. Uno de estos métodos se basa en el uso de barras negras paralelas del tipo que se muestra enFigura 50-15.. Algunas de estas barras paralelas son verticales, algunas son horizontales y algunas están en varios ángulos con respecto a los ejes vertical y horizontal. Después de colocar varias lentes esféricas frente al ojo astigmático, generalmente se encuentra una fuerza de lente que causa un enfoque nítido de un conjunto de barras paralelas pero que no corrige la falta de claridad del conjunto de barras en ángulo recto con las barras afiladas. Se puede demostrar a partir de los principios físicos de la óptica discutidos anteriormente en este capítulo que la*eje* de El *fuera de foco* El componente cilíndrico del sistema óptico es paralelo a las barras que son borrosas. Una vez que se encuentra este eje, el examinador intenta progresivamente más fuerte y más débil positivo o negativo*cilíndrico* lentes, cuyos ejes se colocan alineados con las barras desenfocadas, hasta que el paciente ve todas las barras cruzadas con igual claridad. Cuando se ha logrado este objetivo, el examinador indica al óptico que muela un

Lente especial que combina la corrección esférica y la corrección cilíndrica en el eje correspondiente.

Corrección de anomalías ópticas con contacto Lentes. Se pueden insertar lentes de contacto de vidrio o plástico que se ajusten perfectamente a la superficie anterior de la córnea. Estas lentes se mantienen en su lugar mediante una fina capa de líquido lagrimal que llena el espacio entre la lente de contacto y la superficie anterior del ojo.

Una característica especial de la lente de contacto es que anula casi por completo la refracción que normalmente ocurre en la superficie anterior de la córnea. La razón de esta anulación es que los desgarros entre la lente de contacto y la córnea tienen un índice de refracción casi igual al de la córnea, por lo que la superficie anterior de la córnea ya no juega un papel significativo en el sistema óptico del ojo. En cambio, la superficie exterior de la lente de contacto juega el papel principal. Así, la refracción de esta superficie de la lente de contacto sustituye a la refracción habitual de la córnea. Este factor es especialmente importante en personas cuyos defectos de refracción oculares son causados por una córnea de forma anormal, como aquellos que tienen una córnea abultada de forma extraña, una afección llamada*queratocono.* Sin la lente de contacto, la córnea abultada provoca una anomalía de la visión tan grave que casi ningún anteojo puede corregir la visión satisfactoriamente; sin embargo, cuando se usa una lente de contacto, la refracción corneal se neutraliza y se sustituye la refracción normal de la superficie exterior de la lente de contacto.

La lente de contacto también tiene varias otras ventajas, incluidas las siguientes: (1) la lente gira con el ojo y proporciona un campo de visión más amplio que las gafas; y (2) la lente de contacto tiene poco efecto sobre el tamaño del objeto que la persona ve a través de la lente, mientras que las lentes colocadas aproximadamente a 1 centímetro delante del ojo afectan el tamaño de la imagen además de corregir el enfoque.

Cataratas: áreas opacas en el cristalino. "Cataratas "son una anomalía ocular especialmente común que se produce principalmente en personas mayores. Una catarata es un área (o áreas) turbia u opaca en el cristalino. En la etapa inicial de la formación de cataratas, las proteínas de algunas de las fibras del cristalino se desnaturalizan. Más tarde, estas mismas proteínas se coagulan para formar áreas opacas en lugar de las fibras proteicas transparentes normales.

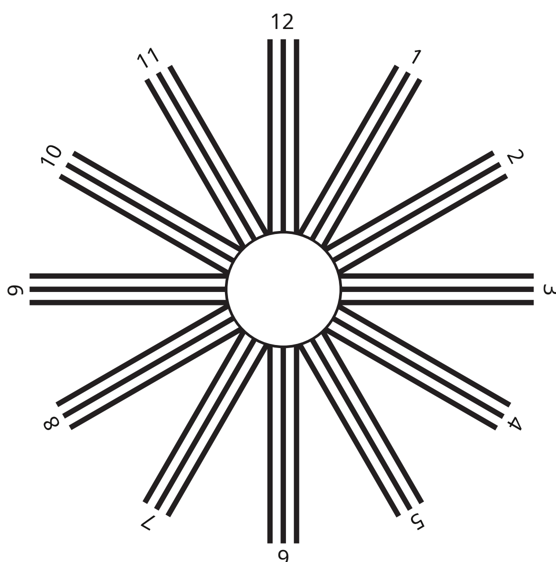


Figura 50-15. Gráfico compuesto por barras negras paralelas en diferentes orientaciones angulares para determinar el eje de astigmatismo.

Cuando una catarata ha oscurecido la transmisión de la luz tanto que afecta gravemente la visión, la afección puede corregirse mediante la extracción quirúrgica del cristalino. Cuando se retira el cristalino, el ojo pierde gran parte de su poder refractivo, que debe ser reemplazado colocando un potente cristalino convexo delante del ojo; sin embargo, normalmente se implanta una lente de plástico artificial en el ojo en lugar de la lente extraída.

AGUDEZA VISUAL

En teoría, la luz de una fuente puntual distante, cuando se enfoca en la retina, debería ser infinitamente pequeña. Sin embargo, debido a que el sistema de lentes del ojo nunca es perfecto, dicha mancha retiniana normalmente tiene un diámetro total de aproximadamente 11 micrómetros, incluso con la resolución máxima del sistema óptico del ojo normal. El punto es más brillante en su centro y se difumina gradualmente hacia los bordes, como se muestra en las imágenes de dos puntos en**Figura 50-16.**.

El diámetro medio de los conos en el *fóvea* de la retina, la parte central de la retina, donde la visión está más desarrollada, es de aproximadamente 1,5 micrómetros, que es una séptima parte del diámetro del punto de luz. Sin embargo, debido a que el punto de luz tiene un punto central brillante y bordes sombreados, una persona normalmente puede distinguir dos puntos separados si sus centros están separados por hasta 2 micrómetros en la retina, que es un poco más grande que el ancho de un cono foveal. Esta discriminación entre puntos también se muestra en**Figura 50-16.**.

La agudeza visual normal del ojo humano para discriminar entre fuentes puntuales de luz es de aproximadamente 25 segundos de arco. Es decir, cuando los rayos de luz de dos puntos separados inciden en el ojo con un ángulo de al menos 25 segundos entre ellos, normalmente se pueden reconocer como dos puntos en lugar de uno. Esto significa que una persona con agudeza visual normal que mira dos puntos de luz puntiagudos brillantes a 10 metros de distancia apenas puede distinguir los puntos como entidades separadas cuando están separados por 1,5 a 2 milímetros.

La fóvea tiene menos de 0,5 milímetros (<500 micrómetros) de diámetro, lo que significa que la agudeza visual máxima se produce en menos de 2 grados del campo visual. Fuera de esta área foveal, la agudeza visual se vuelve progresivamente más pobre, disminuyendo más de 10 veces a medida que se acerca a la periferia. Esto se debe a la conexión de más y más bastones y conos a cada fibra del nervio óptico en las partes no foveales y más periféricas de la retina, como se explica en Capitulo 52.

Método clínico para declarar la agudeza visual. La tabla para examinar los ojos generalmente consiste en letras de diferentes tamaños colocadas a 20 pies de distancia de la persona que se está examinando. Si la persona puede ver bien las letras de un tamaño que debería poder ver a 20 pies, se dice que la persona tiene una visión de 20/20, es decir, visión normal. Si la persona solo puede ver letras que debería poder ver a 200 pies, se dice que tiene una visión de 20/200. En otras palabras, el método clínico para expresar la agudeza visual es utilizar una fracción matemática que expresa la razón de dos distancias, que también es la razón entre la agudeza visual de una persona y la de una persona con agudeza visual normal.

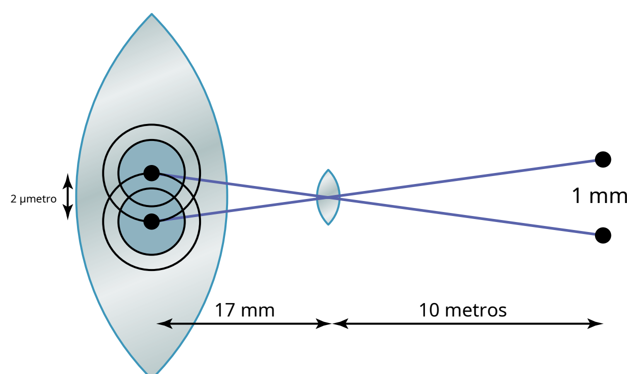


Figura 50-16. Agudeza visual máxima para dos fuentes de luz puntuales.

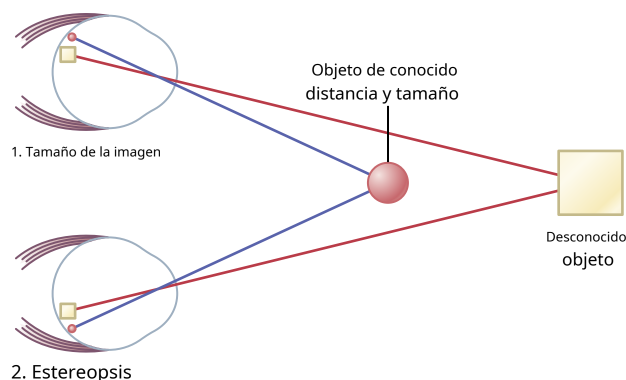


Figura 50-17. Percepción de la distancia por el tamaño de la imagen en la retina (1) y como resultado de la estereopsis (2).

DETERMINACIÓN DE LA DISTANCIA DE UN OBJETO AL OJO: "PERCEPCIÓN DE PROFUNDIDAD"

Una persona normalmente percibe la distancia por tres medios principales: (1) el tamaño de las imágenes de los objetos conocidos en la retina; (2) el fenómeno del paralaje en movimiento; y (3) el fenómeno de la estereopsis. Esta capacidad para determinar la distancia se llama*percepción de profundidad.*

Determinación de la distancia por tamaños de imágenes retinianas de objetos conocidos. Si uno sabe que una persona que está siendo vista mide 6 pies de altura, puede determinar qué tan lejos está la persona simplemente por el tamaño de la imagen de la persona en la retina. Uno no piensa conscientemente en el tamaño, pero el cerebro ha aprendido a calcular automáticamente a partir del tamaño de las imágenes las distancias de los objetos cuando se conocen las dimensiones.

Determinación de la distancia moviendo el paralaje. Otro medio importante por el cual los ojos determinan la distancia es el de *paralaje en movimiento,* un desplazamiento en la posición aparente de un objeto visto a lo largo de dos líneas de visión diferentes. Si una persona mira a lo lejos con los ojos completamente quietos, no percibe paralaje en movimiento, pero cuando la persona mueve la cabeza hacia un lado o hacia el otro, las imágenes de los objetos cercanos se mueven rápidamente a través de las retinas, mientras que las imágenes de los objetos distantes permanecen casi completamente estacionarios. Por ejemplo, al mover la cabeza 1 pulgada hacia un lado cuando el objeto está a solo 1 pulgada frente al ojo, la imagen se mueve casi por completo a través de las retinas, mientras que la imagen de un objeto a 200 pies de distancia de los ojos no lo hace. moverse perceptiblemente. Por lo tanto, al usar este mecanismo de paralaje en movimiento, uno puede decir*distancias relativas* de diferentes objetos aunque solo se utilice un ojo.

Determinación de la distancia por estereopsis: visión binocular. Otro método por el cual uno percibe el paralaje es el de *visión binocular.* Debido a que un ojo está un poco más de 2 pulgadas a un lado del otro ojo, las imágenes de las dos retinas son diferentes entre sí. Por ejemplo, un objeto a 1 pulgada delante de la nariz forma una imagen en el lado izquierdo de la retina del ojo izquierdo pero en el lado derecho de la retina del ojo derecho, mientras que un objeto pequeño a 20 pies delante de la nariz tiene su imagen en puntos estrechamente correspondientes en los centros de las dos retinas. Este tipo de paralaje se demuestra en Figura 50-17., que muestra las imágenes de una mancha roja y un cuadrado amarillo en realidad invertidos en las dos retinas porque están a diferentes distancias frente a los ojos. Esto da un tipo de paralaje que siempre está presente cuando se usan ambos ojos. Es casi en su totalidad este paralaje binocular (o*estereopsis*) que le da a una persona con dos ojos una capacidad mucho mayor para juzgar distancias relativas*cuando hay objetos cerca* que una persona que tiene un solo ojo. Sin embargo, la estereopsis es virtualmente inútil para la percepción de la profundidad a distancias de más de 50 a 200 pies.

SISTEMA DE LÍQUIDOS DEL OJO: LÍQUIDO INTRAOCULAR

El ojo está lleno de *fluido intraocular,* que mantiene suficiente presión en el globo ocular para mantenerlo distendido. Figura 50-18. demuestra que este líquido se puede dividir en dos porciones:*humor acuoso,* que se encuentra frente a la lente, y *humor vítreo,* que se encuentra entre la superficie posterior del cristalino y la retina. El humor acuoso es un fluido que fluye libremente, mientras que el humor vítreo, a veces llamado el *cuerpo vitrioso,* es una masa gelatinosa que se mantiene unida por una fina red fibrilar compuesta principalmente por moléculas de proteoglicanos muy alargadas. Tanto el agua como las sustancias disueltas pueden*difuso* lentamente en el humor vítreo, pero hay poca *fluir* de fluido.

El humor acuoso se forma y reabsorbe continuamente. El equilibrio entre la formación y reabsorción del humor acuoso regula el volumen total y la presión del líquido intraocular.

FORMACIÓN DEL HUMOR ACUOSO POR EL CUERPO CILIAR

El humor acuoso se forma en el ojo. *a una tasa promedio de 2 a 3 μL / min.* Esencialmente todo es secretado por el *procesos ciliares,* que son pliegues lineales que se proyectan desde el *cuerpo ciliar* en el espacio detrás del iris donde los ligamentos del cristalino y el músculo ciliar se unen al globo ocular. Una sección transversal de estos procesos ciliares se muestra enFigura 50-19., y su relación con las cámaras de líquido del ojo se puede ver en Figura 50-18.. Debido a su arquitectura plegada, la superficie total de las apófisis ciliares es de unos 6 centímetros cuadrados en cada ojo, una

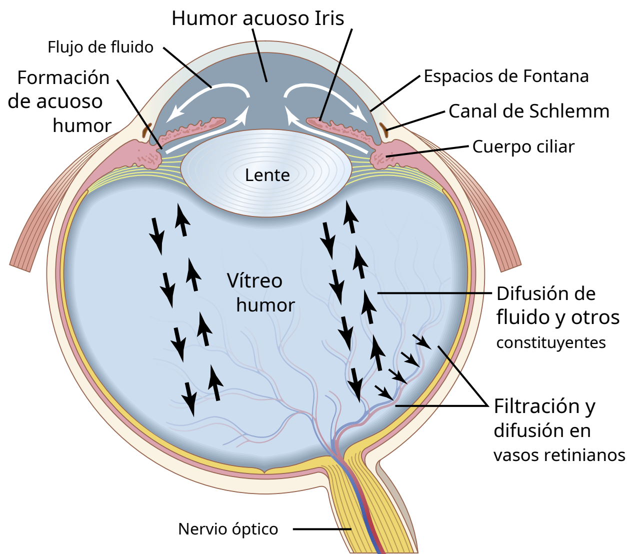


Figura 50-18. Formación y flujo de líquido en el ojo.

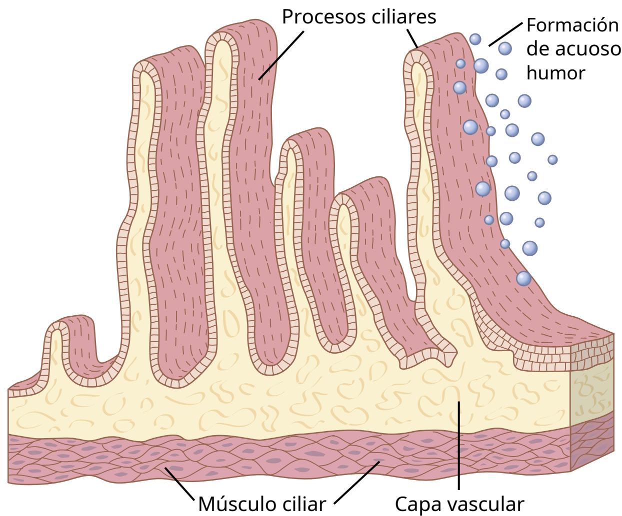


Figura 50-19. Anatomía de los procesos ciliares. El humor acuoso se forma en las superficies.

área grande, considerando el pequeño tamaño del cuerpo ciliar. Las superficies de estos procesos están cubiertas por células epiteliales altamente secretoras e inmediatamente debajo de ellas hay un área altamente vascularizada.

El humor acuoso se forma casi en su totalidad como una secreción activa por el epitelio de los procesos ciliares. La secreción comienza con el transporte activo de iones de sodio hacia los espacios entre las células epiteliales. Los iones de sodio arrastran los iones de cloruro y bicarbonato junto con ellos para mantener la neutralidad eléctrica. Entonces, todos estos iones juntos causan ósmosis de agua desde los capilares sanguíneos que se encuentran debajo hacia los mismos espacios intercelulares epiteliales; la solución resultante se lava desde los espacios de los procesos ciliares hacia la cámara anterior del ojo. Además, varios nutrientes se transportan a través del epitelio mediante transporte activo o difusión facilitada, incluidos aminoácidos, ácido ascórbico y glucosa.

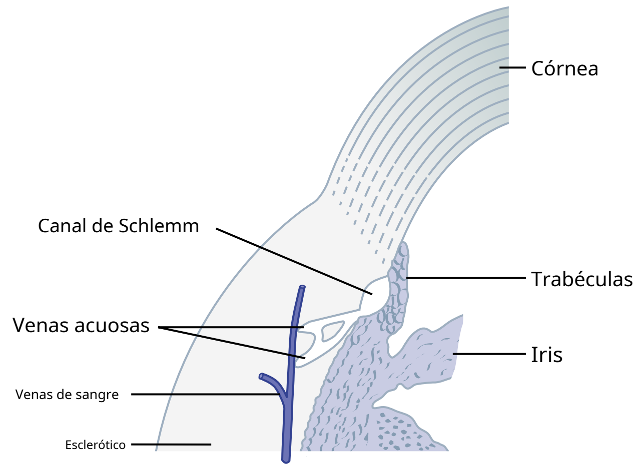


Figura 50-20. Anatomía del ángulo iridocorneal que muestra el sistema de salida del humor acuoso desde el globo ocular hacia las venas conjuntivales.

SALIDA DE HUMOR ACUOSO DEL OJO

Después de que el humor acuoso se forma por los procesos ciliares, primero fluye, como se muestra en **Figura 50-18.**, *a través de la pupila hasta la cámara anterior del ojo.* De aquí fluye el fluido *anterior a la lente y* en el *ángulo entre la córnea y el iris,* luego a través de una malla de *trabéculas,* y finalmente entrando en el *canal de Schlemm,* que desemboca en las venas extraoculares. **Figura 50-20.** demuestra las estructuras anatómicas en este ángulo iridocorneal, mostrando que los espacios entre las trabéculas se extienden desde la cámara anterior hasta el canal de Schlemm. El canal de Schlemm es una vena de paredes delgadas que se extiende circunferencialmente alrededor del ojo. Su membrana endotelial es tan porosa que incluso las moléculas de proteínas grandes, así como las partículas pequeñas del tamaño de los glóbulos rojos, pueden pasar de la cámara anterior al canal de Schlemm. A pesar de que el canal de Schlemm es en realidad un vaso sanguíneo venoso, en él fluye normalmente tanto humor acuoso que sólo se llena de humor acuoso en lugar de sangre. Las pequeñas venas que van desde el canal de Schlemm a las venas más grandes del ojo suelen contener sólo humor acuoso; se les llama*venas acuosas.*

PRESIÓN INTRAOCULAR

La presión intraocular normal promedio es de aproximadamente 15 mm Hg, con un rango de 12 a 20 mmHg.

Medición de la presión intraocular por tonometría.

Debido a que no es práctico pasar una aguja en el ojo de un paciente para medir la presión intraocular, esta presión se mide clínicamente usando un "tonómetro", cuyo principio se muestra en **Figura 50-21.**. La córnea del ojo se anestesia con un anestésico local y la placa de base del tonómetro se coloca en la córnea. Luego se aplica una pequeña fuerza a un émbolo central, lo que hace que la parte de la córnea debajo del émbolo se desplace hacia adentro. La cantidad de desplazamiento se registra en la escala del tonómetro y se calibra en términos de presión intraocular.

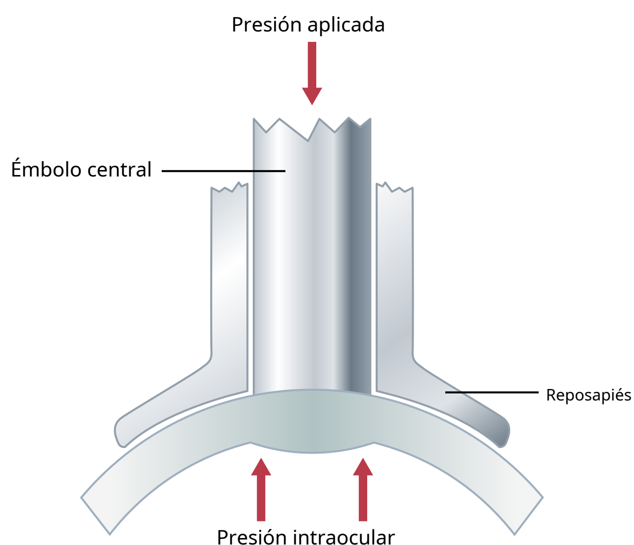


Figura 50-21. Principios del tonómetro.

Regulación de la presión intraocular. Presión intraocular seguro permanece constante en el ojo normal, por lo general dentro de ± 2 mm Hg de su nivel normal, que promedia alrededor de 15 mm Hg. El nivel de esta presión está determinado principalmente por la resistencia al flujo de salida del humor acuoso desde la cámara anterior hacia el canal de Schlemm. Esta resistencia al flujo de salida es el resultado de la red de trabéculas a través de las cuales debe filtrarse el líquido en su camino desde los ángulos laterales de la cámara anterior hasta la pared del canal de Schlemm. Estas trabéculas tienen aberturas diminutas de solo 2 a 3 micrómetros. La tasa de flujo de líquido hacia el canal aumenta notablemente a medida que aumenta la presión. Aproximadamente a 15 mm Hg en el ojo normal, la cantidad de líquido que sale del ojo a través del canal de Schlemm generalmente promedia 2.5 μl / min y es igual a la entrada de líquido del cuerpo ciliar. La presión normalmente permanece en aproximadamente este nivel de 15 mmHg.

Mecanismo de limpieza de los espacios trabeculares y Líquido intraocular. Cuando hay grandes cantidades de detritos en el humor acuoso, como ocurre después de una hemorragia en el ojo o durante una infección intraocular, es probable que los detritos se acumulen en los espacios trabeculares que van desde la cámara anterior al canal de Schlemm; estos detritos pueden evitar la reabsorción adecuada de líquido de la cámara anterior, lo que a veces causa "glaucoma", como se explica a continuación. Sin embargo, en las superficies de las placas trabeculares hay un gran número de células fagocíticas. Inmediatamente fuera del canal de Schlemm hay una capa de gel intersticial que contiene una gran cantidad de células reticuloendoteliales que tienen una capacidad extremadamente alta para absorber los desechos y digerirlos en pequeñas sustancias moleculares que luego pueden ser absorbidas. Así, este sistema fagocítico mantiene limpios los espacios trabeculares.

El "glaucoma" causa una presión intraocular alta y es la principal causa de ceguera. Glaucoma, uno de los La causa más común de ceguera es una enfermedad del ojo en la que la presión intraocular se vuelve patológicamente alta, a veces aumentando de forma aguda a 60 a 70 mm Hg. Las presiones por encima de 25 a 30 mm Hg pueden causar pérdida de visión cuando mantenido durante largos períodos. Las presiones extremadamente altas pueden causar ceguera en días o incluso horas. A medida que aumenta la presión, los axones del nervio óptico se comprimen donde dejan el globo ocular en el disco óptico. Se cree que esta compresión bloquea el flujo axonal del citoplasma desde los cuerpos celulares neuronales de la retina hacia las fibras del nervio óptico que conducen al cerebro. El resultado es la falta de una nutrición adecuada de las fibras, lo que eventualmente causa la muerte de las fibras involucradas. Es posible que la compresión de la arteria retiniana, que ingresa al globo ocular por el disco óptico, también se suma al daño neuronal al reducir la nutrición de la retina.

En la mayoría de los casos de glaucoma, la presión anormalmente alta es el resultado de una mayor resistencia al flujo de líquido a través de los espacios trabeculares hacia el canal de Schlemm en la unión iridocorneal. Por ejemplo, en la inflamación ocular aguda, los glóbulos blancos y los restos de tejido pueden bloquear estos espacios trabeculares y provocar un aumento agudo de la presión intraocular. En condiciones crónicas, especialmente en personas mayores, la oclusión fibrosa de los espacios trabeculares parece ser el culpable probable.

En ocasiones, el glaucoma se puede tratar colocando gotas en el ojo que contienen un fármaco que se difunde en el globo ocular y reduce la secreción o aumenta la absorción del humor acuoso. Cuando la terapia con medicamentos falla, las técnicas operativas para abrir los espacios de las trabéculas o hacer canales para permitir que el líquido fluya directamente desde el espacio de líquido del globo ocular hacia el espacio subconjuntival fuera del globo ocular a menudo pueden reducir la presión de manera efectiva.

Bibliografía

Ahmed SF, McDermott KC, Burge WK, et al: función visual, comportamiento digital e índice de rendimiento visual. Clin Ophthalmol 12: 2553, 2018.

Ang M, Wong CW, Hoang QV, et al: Imágenes en miopía: biomarcadores potenciales, desafíos actuales y desarrollos futuros. Br J Ophthalmol 103: 855, 2019.

Buisseret P: Influencia de la propiocepción del músculo extraocular en la visión. Physiol Rev 75: 323, 1995.

Gali HE, Sella R, Afshari NA: Sistemas de clasificación de cataratas: una revisión del pasado y el presente. Curr Opin Ophthalmol 30:13, 2019.

Huang AS, Francis BA, Weinreb RN: Imágenes estructurales y funcionales del flujo de salida del humor acuoso: una revisión. Clin Exp Ophthalmol 46: 158, 2018.

Kim TI, Del Barrio JLA, Wilkins M, Cochener B, Ang M: Cirugía refractiva. Lancet 393: 2085, 2019.

Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL: Glaucoma primario de ángulo abierto. N Engl J Med 360: 1113, 2009.

Li S, Jie Y: Cirugía de cataratas e implantación de lentes. Curr Opin Ophthalmol 30:39, 2019.

Liu YC, Wilkins M, Kim T, Malyugin B, Mehta JS: Cataratas. Lancet 390: 600, 2017.

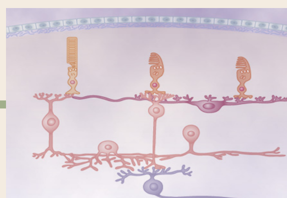
Masterton S, Ahearne M: Mecanobiología del epitelio corneal. Exp Eye Res 177: 122, 2018.

Mathias RT, Rae JL, Baldo GJ: Propiedades fisiológicas del cristalino normal. Physiol Rev 77:21, 1997.

Pangrsic T, Singer JH, Koschak A: Canales de calcio dependientes de voltaje: actores clave en la codificación sensorial en la retina y el oído interno. Physiol Rev 98: 2063, 2018.

Quigley HA: cuidado del glaucoma del siglo XXI. Eye (Lond) 33: 254, 2019. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA: La fisiopatología y el tratamiento del glaucoma: una revisión. JAMA 311: 1901, 2014.

Wolffsohn JS, Davies LN: Presbicia: efectividad de las estrategias de corrección. Prog Retin Eye Res 68: 124, 2019.



CAPÍTULO 5 1

El ojo: II. Receptor y función neural de la retina

UN ITX

La retina es la parte del ojo sensible a la luz que contiene lo siguiente: (1) el *conos*, que son responsables de la visión del color; y (2) el*varillas*, que pueden detectar la luz tenue y son los principales responsables de la visión en blanco y negro y la visión en la oscuridad. Cuando se excitan los bastones o los conos, las señales se transmiten primero a través de capas sucesivas de neuronas en la retina y, finalmente, a las fibras del nervio óptico y la corteza cerebral. En este capítulo, explicamos los mecanismos mediante los cuales los conos y bastones detectan la luz y el color y convierten la imagen visual en señales del nervio óptico.

ANATOMÍA Y FUNCIÓN DE LOS ELEMENTOS ESTRUCTURALES DE LA RETINA

La retina se compone de diez capas o límites. Figura 51-1 muestra los componentes funcionales del retina, que están dispuestas en capas o límites desde el exterior hacia el interior, de la siguiente manera: (1) capa de pigmento; (2) capa de fotorreceptores que contiene bastones y conos que se proyectan hacia el pigmento; (3) membrana limitante exterior; (4) capa nuclear exterior que contiene los cuerpos celulares de los conos y bastones; (5) capa plexiforme externa; (6) capa nuclear interna;
(7) capa plexiforme interna; (8) capa ganglionar; (9) capa de fibras del nervio óptico; y (10) membrana limitadora interior.

Después de que la luz atraviesa el sistema de lentes del ojo y luego a través del humor vítreo, *entra en la retina desde el interior del ojo* (ver Figura 51-1); es decir, pasa primero a través de las células ganglionares y luego a través de las capas plexiforme y nuclear antes de llegar finalmente a la capa de conos y bastones ubicada en el borde exterior de la retina. Esta distancia tiene un espesor de varios cientos de micrómetros; la agudeza visual disminuye por este paso a través de dicho tejido no homogéneo. Sin embargo, en el*central*

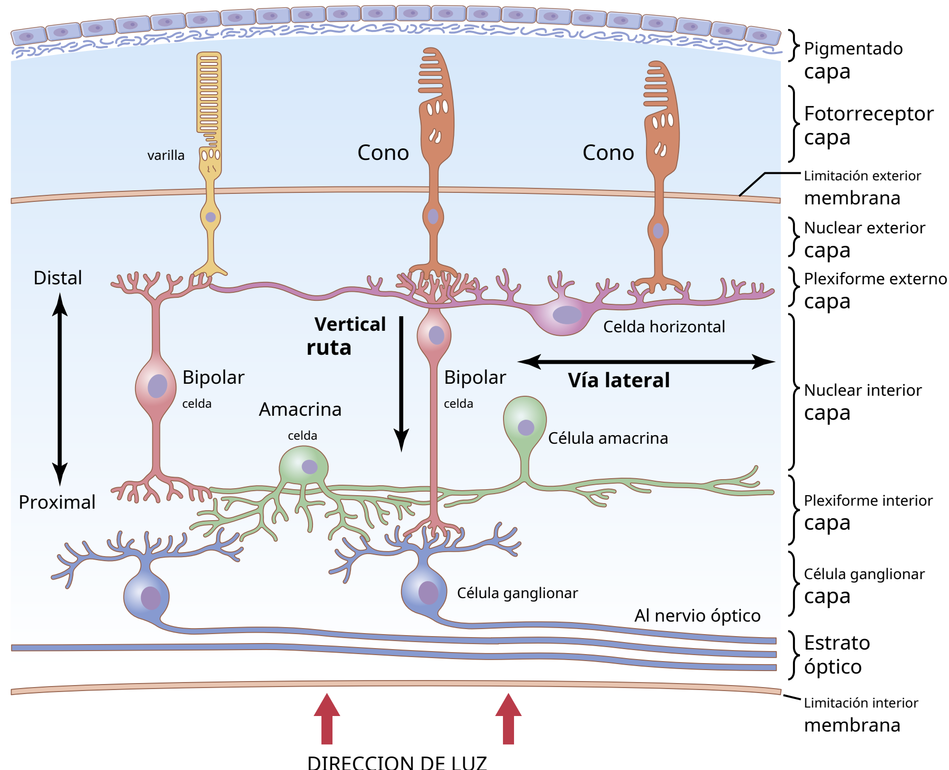


Figura 51-1. Capas de la retina.

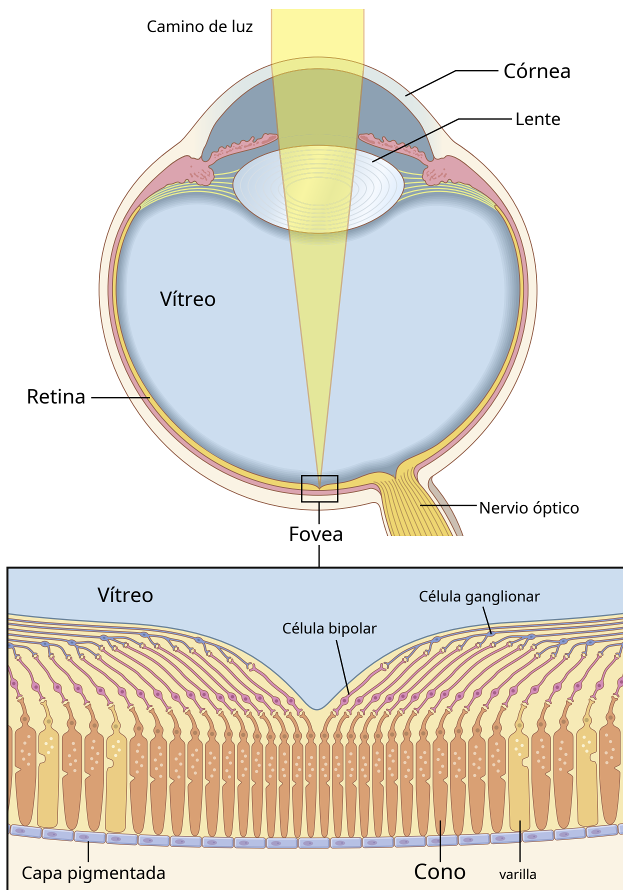


Figura 51-2. Proyección de luz a los fotorreceptores (conos) de la retina. Tenga en cuenta que en la región foveal los fotorreceptores son completamente conos y que las células neuronales están desplazadas hacia un lado, lo que permite que la luz pase sin obstáculos a los conos.

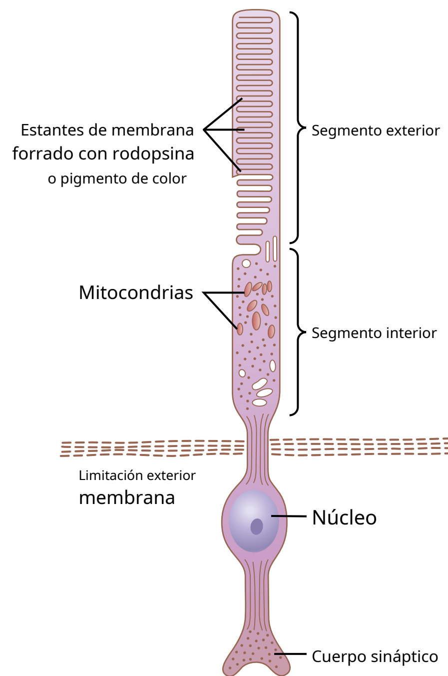


Figura 51-3. Dibujo esquemático de las partes funcionales de las varillas y conos.

región foveal de la retina, como se comenta más adelante, las capas internas se apartan para disminuir esta pérdida de agudeza.

Región foveal de la retina y su importancia en la visión aguda. los *fóvea* es un área de un minuto en el centro de la retina, que se muestra en **Figura 51-2**; ocupa un área total un poco más de 1 milímetro cuadrado. Es especialmente capaz de una visión aguda y detallada. los*fóvea central*, de tan solo 0,3 milímetros de diámetro, está compuesto casi en su totalidad por conos. Estos conos tienen una estructura especial que ayuda a la detección de detalles en la imagen visual, es decir, los conos foveales tienen cuerpos especialmente largos y delgados, a diferencia de los conos mucho más gruesos ubicados más periféricamente en la retina. Además, en la región foveal, los vasos sanguíneos, las células ganglionares, la capa nuclear interna de células y las capas plexiformes se desplazan hacia un lado en lugar de descansar directamente sobre los conos, lo que permite que la luz pase sin obstáculos a los conos.

Los bastones y los conos son componentes esenciales de los fotorreceptores. **Figura 51-3.** es una representación esquemática de los componentes esenciales de un fotorreceptor (ya sea una barra o un cono). Como se muestra en**Figura 51-4.**, el segmento exterior del cono tiene forma cónica. En general, las varillas son estrechas.

remero y más largo que los conos, pero no siempre es así. En las porciones periféricas de la retina, los bastones tienen de 2 a 5 micrómetros de diámetro, mientras que los conos tienen de 5 a 8 micrómetros de diámetro; en la parte central de la retina, en la fóvea, no hay bastones, y los conos son delgados y tienen un diámetro de solo 1,5 micrómetros.

Los principales segmentos funcionales de una varilla o un cono se muestran en **Figura 51-3.**: (1) el *segmento exterior;* (2) el *segmento interior;* (3) el *núcleo;* y (4) el *cuerpo sináptico*. El fotoquímico sensible a la luz se encuentra en el segmento externo. En el caso de las varillas, este fotoquímico es *rodopsina*; en los conos, es uno de los tres fotoquímicos de "color", generalmente llamado simplemente*pigmentos de color,* que funcionan casi exactamente igual que la rodopsina excepto por las diferencias en la sensibilidad espectral.

En el *segmentos exteriores* de las varillas y conos en **Figuras 51-3** y **51-4**, tenga en cuenta la gran cantidad de *discos*. Cada disco es en realidad un estante inflado de membrana celular. Hay hasta 1000 discos en cada barra o cono.

Tanto la rodopsina como los pigmentos de color son proteínas conjugadas. Se incorporan a las membranas de los discos en forma de proteínas transmembrana. Las concentraciones de estos pigmentos fotosensibles en los discos son tan grandes que los propios pigmentos constituyen aproximadamente el 40% de la masa total del segmento exterior.

los *segmento interior* del bastón o cono contiene el citoplasma habitual, con orgánulos citoplasmáticos. Especialmente importantes son las mitocondrias, que, como se explica más adelante, desempeñan el importante papel de proporcionar energía para la función de los fotorreceptores.

los *cuerpo sináptico* es la porción de la varilla o cono que se conecta con las células neuronales subsiguientes, el *horizontal*

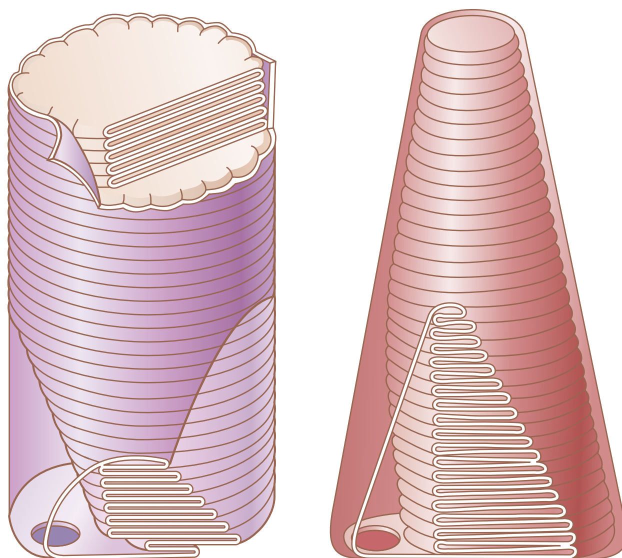


Figura 51-4. Estructuras membranosas de los segmentos externos de una varilla. *(izquierda)* y un cono *(Derecha). (Cortesía del Dr. Richard Young.)*

y *células bipolares*, que representan las siguientes etapas en la cadena de visión.

Capa de pigmento de la retina. El pigmento negro *melanina* en la capa de pigmento evita el reflejo de la luz en todo el globo ocular, lo cual es extremadamente importante para una visión clara. Este pigmento realiza la misma función en el ojo que el color negro dentro del fuelle de una cámara. Sin él, los rayos de luz se reflejarían en todas las direcciones en el globo ocular y causarían una iluminación difusa de la retina en lugar del contraste normal entre los puntos oscuros y claros necesarios para formar imágenes precisas.

La importancia de la melanina en la capa de pigmento está bien ilustrada por su ausencia en personas con *albinismo* (ausencia congénita de pigmento de melanina en todas las partes de su cuerpo). Cuando una persona con albinismo entra en una habitación luminosa, la luz que incide en la retina se refleja en todas las direcciones dentro del globo ocular por las superficies no pigmentadas de la retina y por la esclerótica subyacente, por lo que un único punto de luz discreto que normalmente excitaría solo una pocos bastones o conos se reflejan en todas partes y excitan a muchos receptores. Por lo tanto, la agudeza visual de las personas con albinismo, incluso con la mejor corrección óptica, rara vez es mejor que 20/100 a 20/200 en lugar de los valores normales de 20/20.

La capa de pigmento también almacena grandes cantidades de *vitamina A.* Esta vitamina A se intercambia de un lado a otro a través de las membranas celulares de los segmentos externos de los bastones y conos, que están incrustados en el pigmento. Más adelante discutiremos que la vitamina A es un precursor importante de los químicos fotosensibles de los conos y bastones.

Suministro de sangre de la retina: la arteria central de la retina y la coroides. El suministro de sangre de nutrientes para las capas internas de la retina se deriva de la arteria central de la retina, que ingresa al globo ocular a través del centro del nervio óptico y luego se divide. *para suministrar todo el interior de la retina superficie*. Por lo tanto, las capas internas de la retina tienen su propio suministro de sangre, independientemente de las otras estructuras del ojo.

Sin embargo, la capa más externa de la retina está adherida a la *coroides*, que también es un tejido muy vascularizado que se encuentra entre la retina y la esclerótica. Las capas externas de la retina, especialmente los segmentos externos de los conos y bastones, dependen principalmente de la difusión de los vasos sanguíneos coroideos para su nutrición, especialmente para su oxígeno.

Desprendimiento de retina. La retina neural ocasionalmente *se desprende del epitelio pigmentario*. En algunos casos, la causa de dicho desprendimiento es una lesión en el globo ocular que permite que se acumule líquido o sangre entre la retina neural y el epitelio pigmentario. En ocasiones, el desprendimiento es causado por la contractura de finas fibrillas de colágeno en el humor vítreo, que tiran de áreas de la retina hacia el interior del globo.

En parte debido a la difusión a través del espacio de desprendimiento, y en parte debido al suministro de sangre independiente a la retina neural a través de la arteria retiniana, la retina desprendida puede resistir la degeneración durante días y puede volver a ser funcional si se reemplaza quirúrgicamente en su relación normal con la retina. epitelio pigmentario. Sin embargo, si no se reemplaza pronto, la retina se destruirá y no podrá funcionar, incluso después de la reparación quirúrgica.

FOTOQUÍMICA DE LA VISIÓN

Tanto los bastones como los conos contienen sustancias químicas que se descomponen al exponerse a la luz y, en el proceso, excitan las fibras nerviosas que salen del ojo. El químico sensible a la luz en el *varillas* se llama *rodopsina*; los productos químicos sensibles a la luz en el *conos*, llamado *pigmentos de cono* o *pigmentos de color*, tienen composiciones solo ligeramente diferentes de las de la rodopsina.

En esta sección, discutimos principalmente la fotoquímica de la rodopsina, pero los mismos principios se pueden aplicar a los pigmentos de los conos.

CICLO VISUAL DE RODOPSINA-RETINAL Y EXCITACION DE LAS CAÑAS

Rodopsina y su descomposición por energía lumínica.

El segmento exterior de la varilla que se proyecta hacia la capa de pigmento de la retina tiene una concentración de aproximadamente el 40% del pigmento sensible a la luz llamado *rodopsina*, o *púrpura visual.* Esta sustancia es una combinación de la proteína *escotosina* y el pigmento carotenoide *de retina* (también llamado "retinene"). Además, la retina es un tipo particular llamado 11-*cis* de retina. Esta*cis* La forma de retina es importante porque solo esta forma puede unirse con la escotosina para sintetizar la rodopsina.

Cuando la rodopsina absorbe la energía de la luz, la rodopsina comienza a descomponerse en una fracción de segundo muy pequeña, como se muestra en la parte superior de **Figura 51-5.**. La causa de esta rápida descomposición es la fotoactivación de electrones en la porción retiniana de la rodopsina, que conduce a un cambio instantáneo de la*cis* forma de retina en un todo-*trans* forma que tiene la misma estructura química que el *cis* forma pero una estructura física diferente: es una molécula recta en lugar de una molécula angulada. Debido a que la orientación tridimensional de los sitios reactivos del

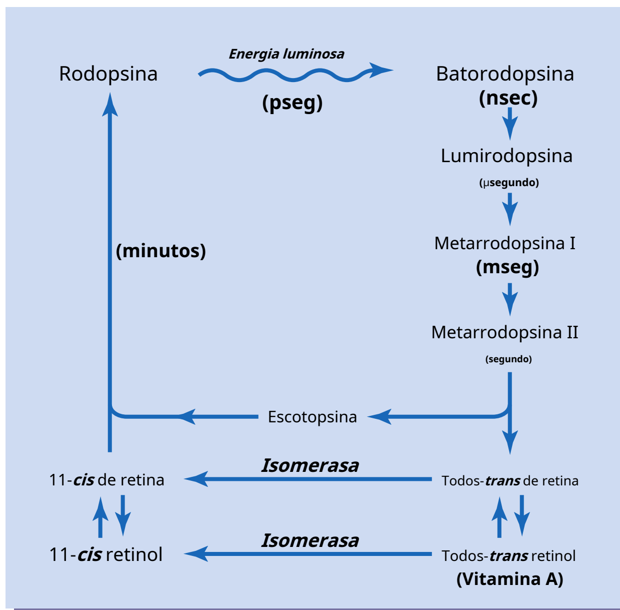


Figura 51-5. El ciclo visual rodopsina-retinal en la varilla, que muestra la descomposición de la rodopsina durante la exposición a la luz y la posterior reformación lenta de la rodopsina por los procesos químicos.

todos-*trans* la retina ya no encaja con la orientación de los sitios reactivos en la proteína *escotosina*, el todo-*trans* la retina comienza a separarse de la escotosina. El producto inmediato es *batorrodopsina*, que es una combinación parcialmente dividida de los *trans* retiniana y escotosina. La batorodopsina es extremadamente inestable y decae en nanosegundos a *lumirodopsina.* Este producto luego decae en microsegundos a *metarrodopsina I*, luego en aproximadamente un milisegundo *metarrodopsina II*y, finalmente, mucho más lentamente (en segundos), en los productos completamente divididos *escotosina* y todo-*trans* de retina.

Es la metarrodopsina II, también llamada *rodopsina activada*, que excita cambios eléctricos en las varillas, y las varillas luego transmiten la imagen visual al sistema nervioso central en forma de potenciales de acción del nervio óptico, como veremos más adelante.

Reformación de la rodopsina. La primera etapa en la reforma de la rodopsina, como se muestra en **Figura 51-5.**, es reconvertir todo *trans* retinal en 11-*cis* de retina. Este proceso requiere energía metabólica y es catalizado por la enzima. *isomerasa retiniana.* Una vez que el 11-*cis* se forma la retina, se recombina automáticamente con la escotosina para volver a formar la rodopsina, que luego permanece estable hasta que su descomposición se desencadena nuevamente por la absorción de energía luminosa.

Papel de la vitamina A en la formación de rodopsina. Nota en **Figura 51-5.** que hay una segunda ruta química por la cual todos-*trans* retinal se puede convertir en 11-*cis* de retina. Esta segunda ruta es por conversión de todo *trans* retinal primero en todos-*trans* retinol, que es una forma de vitamina A. Entonces, el *trans* el retinol se convierte en 11-*cis* retinol bajo la influencia de la enzima isomerasa. Finalmente, el 11-*cis* el retinol se convierte en 11-*cis* retinal, que se combina con la escotosina para formar una nueva rodopsina.

La vitamina A está presente tanto en el citoplasma de los bastones como en la capa de pigmento de la retina. Por lo tanto, la vitamina A normalmente siempre está disponible para formar nueva retina cuando sea necesario. Por el contrario, cuando hay un exceso de retina en la retina, se convierte nuevamente en vitamina A, lo que reduce la cantidad de pigmento sensible a la luz en la retina. Más adelante veremos que esta interconversión entre retina y vitamina A es especialmente importante en la adaptación a largo plazo de la retina a diferentes intensidades de luz.

Ceguera nocturna debido a la deficiencia de vitamina A. Noche La ceguera ocurre en personas con deficiencia severa de vitamina A porque, sin vitamina A, las cantidades de retina y rodopsina que pueden formarse están severamente deprimidas. Esta condición se llama *ceguera nocturna* porque la cantidad de luz disponible durante la noche es demasiado pequeña para permitir una visión adecuada en personas con deficiencia de vitamina A.

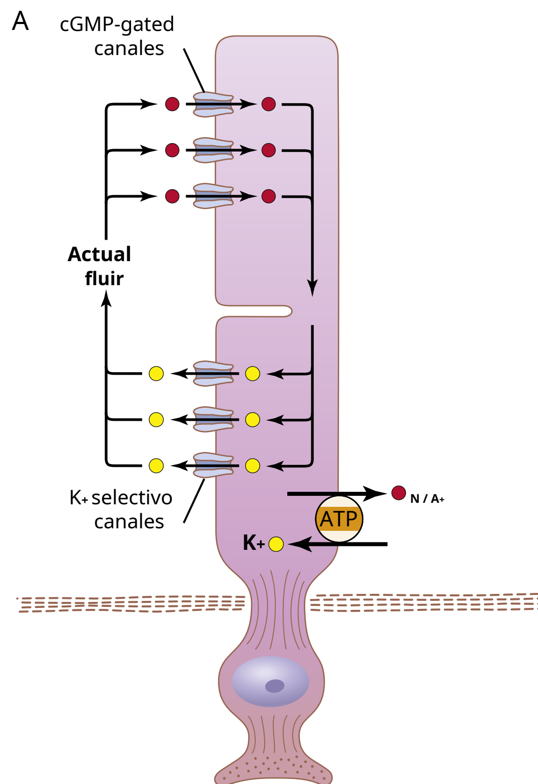
Para que ocurra la ceguera nocturna, una persona generalmente debe permanecer con una dieta deficiente en vitamina A durante meses, porque normalmente se almacenan grandes cantidades de vitamina A en el hígado y pueden estar disponibles para los ojos. Una vez que se desarrolla la ceguera nocturna, a veces se puede revertir en menos de 1 hora mediante una inyección intravenosa de vitamina A.

Excitación de la barra cuando la rodopsina es activada por la luz

El receptor de barra se hiperpolariza en respuesta a la luz. La exposición de la varilla a la luz provoca *aumento de la negatividad* del potencial de membrana intrarod, que es un estado de *hiperpolarización.* Esto es exactamente opuesto a la disminución de la negatividad (el proceso de "despolarización") que ocurre en casi todos los demás receptores sensoriales.

¿Cómo causa la activación de la rodopsina la hiperpolarización? La respuesta es que *cuando la rodopsina se descompone, disminuye la conductancia de la membrana de la varilla para los iones de sodio en el segmento exterior de la varilla* causando hiperpolarización.

Figura 51-6. muestra el movimiento de los iones de sodio y potasio en un circuito eléctrico completo a través de los segmentos internos y externos de la varilla. El segmento interno bombea continuamente sodio desde el interior de la varilla hacia el exterior, y los iones de potasio se bombean hacia el interior de la celda. Los iones de potasio se escapan de la célula a través de canales de potasio no divididos que están confinados al segmento interno de la varilla. Al igual que en otras células, esta bomba de sodio y potasio crea un potencial negativo en el interior de toda la célula. Sin embargo, el segmento exterior de la varilla, donde se encuentran los discos fotorreceptores, es completamente diferente. Aquí, la membrana de la varilla, en el *oscuro* estado, tiene fugas a los iones de sodio que fluyen a través de canales activados por monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). En el estado oscuro, los niveles de cGMP son altos, lo que permite que los iones de sodio cargados positivamente se filtren continuamente hacia el interior de la varilla y, por lo tanto, neutralicen gran parte de la negatividad en el interior de toda la célula. Por lo tanto, *en condiciones normales de oscuridad, cuando la varilla no está excitada, hay una electronegatividad reducida* dentro de la membrana de la barra, midiendo alrededor de -40 milivoltios en lugar de los habituales -70 a -80 milivoltios que se encuentran en la mayoría de los receptores sensoriales.



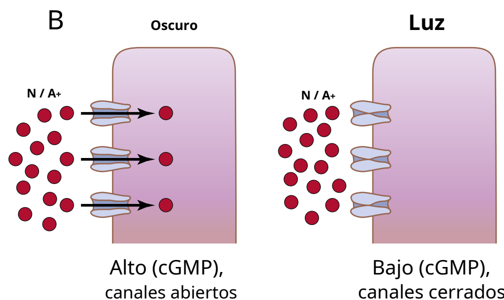


Figura 51-6. A, El sodio fluye hacia un fotorreceptor (p. Ej., Una barra) a través de canales activados por monofosfato cíclico de guanosina (cGMP). El potasio sale de la célula a través de canales de potasio no separados. Una bomba de sodio y potasio mantiene niveles estables de sodio y potasio dentro de la célula.B, En la oscuridad, los niveles de cGMP son altos y los canales de sodio están abiertos. A la luz, los niveles de cGMP se reducen y los canales de sodio se cierran, lo que hace que la célula se hiperpolarice. ATP, trifosfato de adenosina.

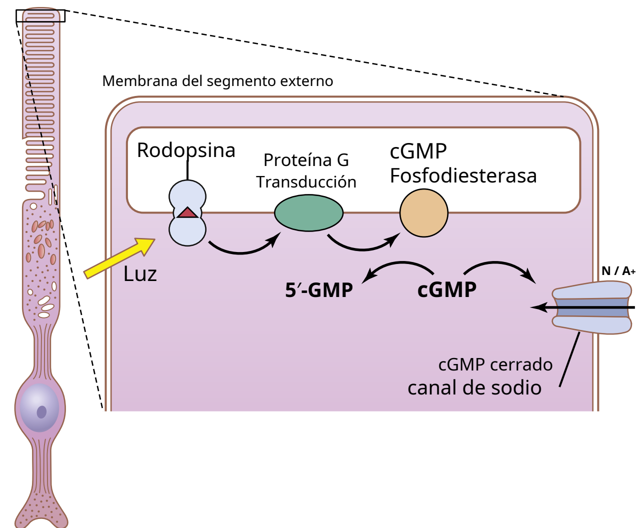


Figura 51-7. Fototransducción en el segmento externo de la membrana del fotorreceptor (bastón o cono). Cuando la luz incide en el fotorreceptor (p. Ej., Una célula de varilla), se activa la porción retiniana de la rodopsina que absorbe la luz. Esta activación estimula la transducina, una proteína G, que luego activa la fosfodiesterasa de guanosina monofosfato cíclico (cGMP). Esta enzima cataliza la degradación de cGMP en 5′ -GMP. La reducción de cGMP provoca el cierre de los canales de sodio, lo que, a su vez, provoca la hiperpolarización del fotorreceptor.

Cuando la rodopsina en el segmento exterior de la varilla se expone a la luz, se activa y comienza a descomponerse. Los canales de sodio activados por cGMP se cierran y la conductancia de sodio de la membrana del segmento externo hacia el interior de la varilla se reduce mediante un proceso de tres pasos (**Figura 51-7.**): (1) la luz es absorbida por la rodopsina, provocando la fotoactivación de los electrones en la porción retiniana, como se describió previamente; (2) la rodopsina activada estimula una proteína G llamada *transducina*, que luego activa cGMP fosfodiesterasa, una enzima que cataliza la degradación de cGMP a 5′ -GMP; y (3) la reducción de cGMP cierra los canales de sodio activados por cGMP y reduce la corriente de entrada de sodio. Los iones de sodio continúan bombeándose hacia afuera a través de la membrana del segmento interior. Por lo tanto, ahora salen más iones de sodio de la varilla de los que se filtran. Debido a que son iones positivos, su pérdida desde el interior de la varilla crea una mayor negatividad dentro de la membrana, y cuanto mayor es la cantidad de energía luminosa que golpea la varilla, mayor es la electronegatividad. —Es decir, cuanto mayor es el grado de *hiperpolarización.* A la máxima intensidad de luz, el potencial de membrana se acerca a -70 a -80 milivoltios, que está cerca del potencial de equilibrio para los iones de potasio a través de la membrana.

Duración del potencial del receptor y relación logarítmica del potencial del receptor con la intensidad de la luz. Cuando un pulso repentino de luz golpea la retina, la hiperpolarización transitoria (*potencial receptor*) que se produce en las varillas alcanza un pico en aproximadamente 0,3 segundos y dura más de 1 segundo. En los conos, el cambio se produce cuatro veces más rápido que en las varillas. Una imagen visual que incide en los bastoncillos de la retina durante solo una millonésima de segundo a veces puede causar la sensación de ver la imagen durante más de 1 segundo.

Otra característica del potencial receptor es que es aproximadamente proporcional al logaritmo de la intensidad de la luz. Esta característica es sumamente importante porque permite al ojo discriminar las intensidades de luz en un rango miles de veces mayor de lo que sería posible de otro modo.

Mecanismo por el cual la descomposición de la rodopsina disminuye la conductancia del sodio de la membrana: la "cascada" de excitación. En condiciones óptimas, un solo fotón de luz, la unidad cuántica más pequeña posible de energía luminosa, puede causar un potencial receptor de aproximadamente 1 milivoltio en

una varilla. Solo 30 fotones de luz causarán la mitad de la saturación de la barra. ¿Cómo puede una cantidad tan pequeña de luz causar una excitación tan grande? La respuesta es que los fotorreceptores tienen una cascada química extremadamente sensible que amplifica los efectos estimulantes alrededor de un millón de veces, de la siguiente manera:

1. El *fotón activa un electrón* en el 11-*cis* porción retiniana de la rodopsina; esta activación conduce a la formación de*metarrodopsina II*, que es la forma activa de rodopsina, como se muestra en **Figura 51-5.**.
2. El *rodopsina activada* funciona como una enzima para activar muchas moléculas de *transducina*, una proteína presente en forma inactiva en las membranas de los discos y la membrana celular del bastón.
3. El *transducina activada* activa muchas más moléculas de *fosfodiesterasa.*
4. *Fosfodiesterasa activada* hidroliza inmediatamente muchas moléculas de cGMP, destruyéndolas. Antes de ser destruido, el cGMP se había unido a la proteína del canal de sodio de la membrana externa de la varilla de una manera que la "entablilla" en estado abierto. Sin embargo, a la luz, la hidrolización del cGMP por la fosfodiesterasa elimina la ferulización y permite que se cierren los canales de sodio. Varios cientos de canales se cierran para cada molécula de rodopsina activada originalmente. Debido a que el flujo de sodio a través de cada uno de estos canales ha sido extremadamente rápido, el flujo de más de 1 millón de iones de sodio es bloqueado por el cierre del canal antes de que el canal se abra nuevamente. Esta disminución del flujo de iones de sodio es lo que excita la barra, como ya se comentó.
5. En aproximadamente 1 segundo, otra enzima, *rodopsina quinasa*, que siempre está presente en la varilla, inactiva la rodopsina activada (metarrodopsina II) y toda la cascada vuelve al estado normal con canales de sodio abiertos.

Así, las varillas han desarrollado una importante cascada química que amplifica el efecto de un solo fotón de luz para provocar el movimiento de millones de iones de sodio. Este mecanismo explica la extrema sensibilidad de las varillas en condiciones de oscuridad.

Los conos son entre 30 y 300 veces menos sensibles que los bastones, pero incluso este grado de sensibilidad permite la visión del color a cualquier intensidad de luz superior a un crepúsculo extremadamente tenue.

Fotoquímica de la visión del color por los conos

Anteriormente señalamos que los fotoquímicos en los conos tienen casi exactamente la misma composición química que la rodopsina en los bastones. La única diferencia es que las porciones de proteínas u opsinas, llamadas*fotopsinas* en los conos — son ligeramente diferentes de la escotosina de los bastones. los*de retina* parte de todos los pigmentos visuales es exactamente la misma en las conos y varillas. Los pigmentos sensibles al color de los conos, por lo tanto, son combinaciones de retina y fotopsinas.

Solo uno de los tres tipos de pigmentos de color está presente en cada uno de los diferentes conos, lo que hace que los conos sean selectivamente sensibles a los diferentes colores: azul, verde o rojo. Estos pigmentos de color se denominan, respectivamente,*sensible al azul*

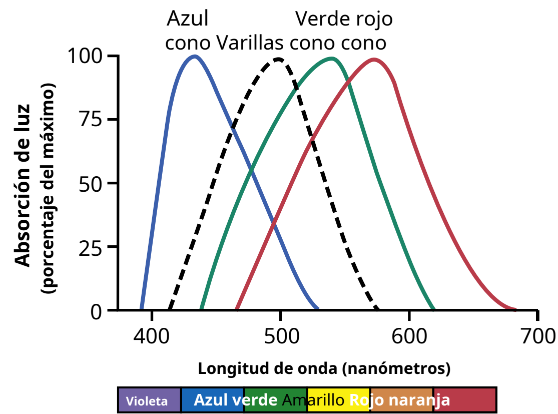


Figura 51-8. Absorción de luz por el pigmento de los bastones y por los pigmentos de los tres conos receptivos al color de la retina humana. *(Datos de Marks WB, Dobelle WH, MacNichol EF Jr: pigmentos visuales de conos de primates individuales. Science 143: 1181, 1964; y Brown PK, Wald G: pigmentos visuales en conos y bastones individuales de la retina humana: las mediciones directas revelan mecanismos de la visión humana de la noche y del color. Science 144: 45, 1964.)*

pigmento, pigmento sensible al verde, y *pigmento sensible al rojo.* Las características de absorción de los pigmentos en los tres tipos de conos muestran absorbancias máximas a longitudes de onda de luz de 445, 535 y 570 nanómetros, respectivamente. Estas longitudes de onda también son las longitudes de onda para la sensibilidad máxima a la luz para cada tipo de cono, lo que comienza a explicar cómo la retina diferencia los colores. Las curvas de absorción aproximadas para estos tres pigmentos se muestran en
Figura 51-8.. También se muestra la curva de absorción de la rodopsina de las varillas, con un pico a 505 nanómetros.

REGULACIÓN AUTOMÁTICA DE LA SENSIBILIDAD RETINAL: ADAPTACIÓN A LA LUZ Y LA OSCURIDAD

Si una persona ha estado expuesta a una luz intensa durante horas, grandes porciones de los fotoquímicos tanto en los bastones como en los conos se habrán reducido a retina y opsinas. Además, gran parte de la retina de los bastones y los conos se habrá convertido en vitamina A. Debido a estos dos efectos, las concentraciones de los productos químicos fotosensibles que quedan en los bastones y los conos se reducen considerablemente y la sensibilidad del ojo a la luz se reduce correspondientemente. Este proceso se llama*adaptación a la luz.* Por el contrario, si una persona permanece en la oscuridad

durante mucho tiempo, la retina y las opsinas de los bastones y los conos se vuelven a convertir en los pigmentos sensibles a la luz. Además, la vitamina A se vuelve a convertir en retina para aumentar los pigmentos sensibles a la luz, el límite final está determinado por la cantidad de opsinas en los bastones y conos que se combinan con la retina. Este proceso se llama*adaptación oscura.*

Figura 51-9. muestra el curso de la adaptación a la oscuridad cuando una persona se expone a la oscuridad total después de haber estado expuesta a luz brillante durante varias horas. Tenga en cuenta que la sensibilidad de la retina es muy baja al entrar por primera vez en la oscuridad, pero en 1 minuto, la sensibilidad ya se ha multiplicado por 10, es decir, la retina puede responder a la luz.

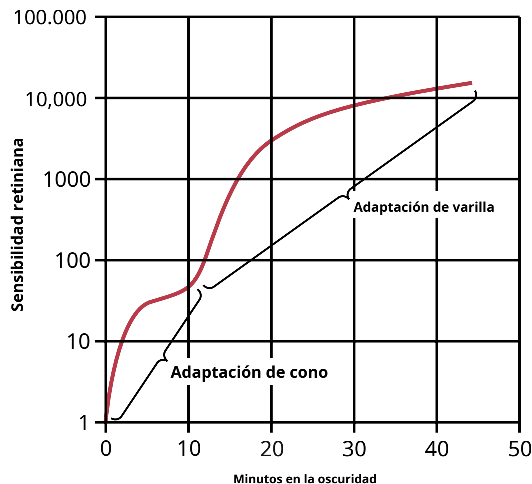


Figura 51-9. Adaptación a la oscuridad que demuestra la relación entre la adaptación del cono y la adaptación de la barra.

de una décima parte de la intensidad requerida previamente. Al final de los 20 minutos, la sensibilidad se ha incrementado unas 6000 veces y, al final de los 40 minutos, se ha incrementado unas 25.000 veces.

La curva resultante de **Figura 51-9.** se llama el *curva de adaptación a la oscuridad.* Note la inflexión en la curva. La parte inicial de la curva es causada por la adaptación de los conos porque todos los eventos químicos de la visión, incluida la adaptación, ocurren aproximadamente cuatro veces más rápido en los conos que en los bastones. Sin embargo, los conos no alcanzan el mismo grado de cambio de sensibilidad en la oscuridad que los bastones. Por lo tanto, a pesar de la rápida adaptación, los conos dejan de adaptarse después de solo unos minutos, mientras que los bastones que se adaptan lentamente continúan adaptándose durante muchos minutos e incluso horas, y su sensibilidad aumenta enormemente. La sensibilidad adicional de las varillas es causada por la convergencia de la señal neuronal de 100 o más varillas en una sola célula ganglionar en la retina; estas varillas se suman para aumentar su sensibilidad, como se explica más adelante en el capítulo.

Otros mecanismos de adaptación a la luz y la oscuridad. En Además de la adaptación causada por cambios en las concentraciones de rodopsina o fotoquímicos de color, el ojo tiene otros dos mecanismos para la adaptación a la luz y la oscuridad. El primero es un *cambio en el tamaño pupilar*, como se discutió en Capítulo 50. Este cambio puede causar una adaptación de aproximadamente 30 veces en una fracción de segundo debido a cambios en la cantidad de luz permitida a través de la abertura pupilar.

El otro mecanismo es *adaptación neuronal*, involucrando las neuronas en las etapas sucesivas de la cadena visual en la retina y en el cerebro. Es decir, cuando la intensidad de la luz aumenta por primera vez, las señales transmitidas por las células bipolares, las células horizontales, las células amacrinas y las células ganglionares son todas intensas. Sin embargo, la mayoría de estas señales disminuyen rápidamente en diferentes etapas de transmisión en el circuito neural. Aunque el grado de adaptación es solo unas pocas veces en lugar de los muchos miles que se producen durante la adaptación del sistema fotoquímico, la adaptación neuronal ocurre en una fracción de segundo, en contraste con los muchos minutos a horas requeridos para la adaptación completa de los fotoquímicos.

Valor de la adaptación de la luz y la oscuridad en la visión. Entre los límites de la máxima adaptación a la oscuridad y la máxima adaptación a la luz, el ojo puede cambiar su sensibilidad a la luz entre 500.000 y 1 millón de veces, y la sensibilidad se ajusta automáticamente a los cambios de iluminación.

Debido a que el registro de imágenes por la retina requiere la detección de puntos oscuros y claros en la imagen, es esencial que la sensibilidad de la retina siempre se ajuste para que los receptores respondan a las áreas más claras pero no a las áreas más oscuras. Un ejemplo de desajuste de la adaptación de la retina ocurre cuando una persona sale de un cine y entra a la luz del sol. Entonces, incluso las manchas oscuras en las imágenes parecen excesivamente brillantes y, como consecuencia, toda la imagen visual se decolora, con poco contraste entre sus diferentes partes. Esta mala visión permanece hasta que la retina se ha adaptado lo suficiente como para que las áreas más oscuras de la imagen ya no estimulen excesivamente los receptores.

Por el contrario, cuando una persona entra en la oscuridad por primera vez, la sensibilidad de la retina suele ser tan leve que ni siquiera los puntos claros de la imagen pueden excitar la retina. Después de la adaptación a la oscuridad, los puntos claros comienzan a registrarse. Como ejemplo de los extremos de la adaptación a la luz y la oscuridad, la intensidad de la luz solar es aproximadamente 10 mil millones de veces la de la luz de las estrellas, sin embargo, el ojo puede funcionar tanto a la luz del sol brillante después de la adaptación a la luz como a la luz de las estrellas después de la adaptación a la oscuridad.

LA VISIÓN DEL COLOR

De las secciones anteriores, aprendimos que diferentes conos son sensibles a diferentes colores de luz. Esta sección es una discusión de los mecanismos por los cuales la retina detecta las diferentes gradaciones de color en el espectro visual.

MECANISMO TRICOLOR DE DETECCIÓN DEL COLOR

Todas las teorías de la visión del color se basan en la conocida observación de que el ojo humano puede detectar casi todas las gradaciones de colores cuando solo las luces monocromáticas rojas, verdes y azules se mezclan adecuadamente en diferentes combinaciones.

Sensibilidades espectrales de los tres tipos de conos. Sobre la base de las pruebas de visión del color, las sensibilidades espectrales de los tres tipos de conos en humanos han demostrado ser esencialmente las mismas que las curvas de absorción de luz para los tres tipos de pigmentos que se encuentran en los conos. Estas curvas se muestran en**Figura 51-8.** y ligeramente diferente en **Figura 51-10.**. Pueden explicar la mayoría de los fenómenos de la visión del color.

Interpretación del color en el sistema nervioso. En **Figura 51-10.**, se puede ver que una luz monocromática naranja con una longitud de onda de 580 nanómetros estimula los conos rojos a un valor de aproximadamente 99 (99% de la estimulación máxima a la longitud de onda óptima); estimula los conos verdes a un valor de alrededor de 42, pero los conos azules no son

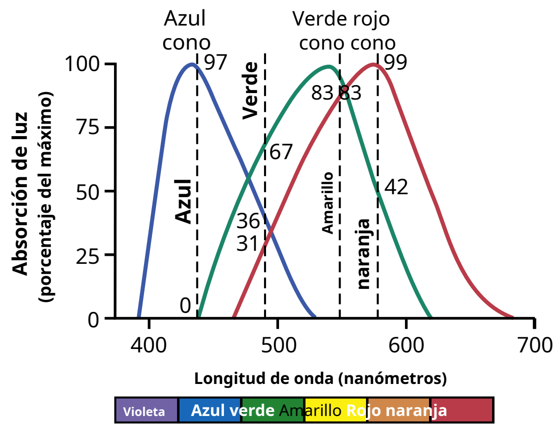


Figura 51-10. Demostración del grado de estimulación de los diferentes conos sensibles al color mediante luces monocromáticas de cuatro colores azul, verde, amarillo y naranja.

estimulado en absoluto. Por tanto, las relaciones de estimulación de los tres tipos de conos en este caso son 99: 42: 0. El sistema nervioso interpreta este conjunto de proporciones como la sensación de naranja. Por el contrario, una luz azul monocromática con una longitud de onda de 450 nanómetros estimula los conos rojos a un valor de estímulo de 0, los conos verdes a un valor de 0 y los conos azules a un valor de 97. Este conjunto de proporciones: 0: 0 : 97 es interpretado por el sistema nervioso como azul. Asimismo, las proporciones de 83: 83: 0 se interpretan como amarillas y las proporciones de 31:67:36 se interpretan como verdes.

Percepción de la luz blanca. Aproximadamente la estimulación igual de todos los conos rojos, verdes y azules le da a uno la sensación de ver blanco. Sin embargo, no existe una única longitud de onda de luz que corresponda al blanco; en cambio, el blanco es una combinación de todas las longitudes de onda del espectro. Además, la percepción del blanco se puede lograr estimulando la retina con una combinación adecuada de solo tres colores elegidos que estimulen los respectivos tipos de conos casi por igual.

Daltonismo

Ceguera al color rojo-verde. Cuando un solo grupo de Los conos receptivos al color faltan en el ojo, la persona es incapaz de distinguir unos colores de otros. Por ejemplo, se puede ver en**Figura 51-10.** que los colores verde, amarillo, naranja y rojo, que son los colores entre las longitudes de onda de 525 y 675 nanómetros, normalmente se distinguen entre sí por los conos rojo y verde. Si falta alguno de estos dos conos, la persona no puede utilizar este mecanismo para distinguir estos cuatro colores; la persona es especialmente incapaz de distinguir el rojo del verde y, por lo tanto, se dice que tiene*daltonismo rojo-verde.*

Una persona con pérdida de conos rojos se llama *protanope;* el espectro visual general se acorta notablemente en el extremo de la longitud de onda larga debido a la falta de conos rojos. Una persona daltónica que carece de conos verdes se llama*deuteranope;* esta persona tiene un ancho espectral visual perfectamente normal porque hay conos rojos disponibles para detectar el color rojo de longitud de onda larga. Sin embargo, un deuteranope solo puede distinguir 2 o 3 tonos diferentes, mientras que alguien con visión normal ve 7 tonos únicos.

El daltonismo rojo-verde es un trastorno genético que ocurre casi exclusivamente en hombres. Es decir, los genes del cromosoma X femenino codifican los conos respectivos. Sin embargo, el daltonismo casi nunca ocurre en las mujeres porque al menos uno de los dos cromosomas X casi siempre tiene un gen normal para cada tipo de cono. Debido a que el hombre solo tiene un cromosoma X, la falta de un gen puede provocar daltonismo.

Debido a que el cromosoma X en el hombre siempre se hereda de la madre, nunca del padre, el daltonismo se transmite de madre a hijo y se dice que la madre es un *portador de daltonismo.* Aproximadamente el 8% de todas las mujeres son portadoras de daltonismo.

Debilidad azul. Solo en raras ocasiones faltan los conos azules, aunque a veces están subrepresentados en una condición hereditaria genéticamente llamada *debilidad azul.*

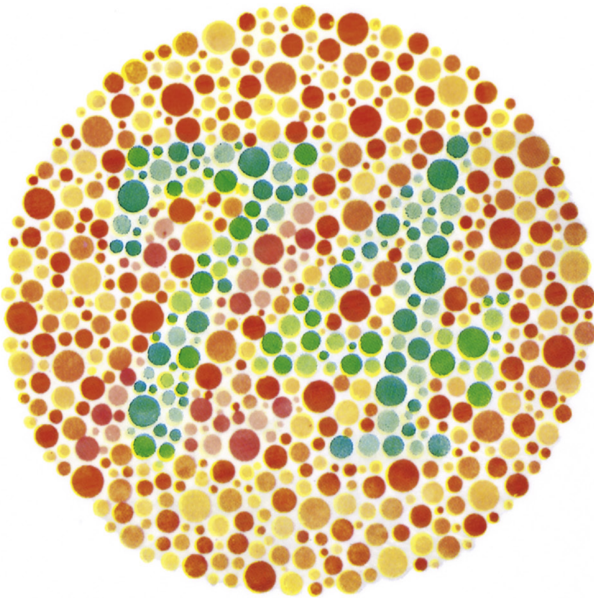
Gráficos de prueba de color. Un método rápido para determinar el daltonismo se basa en el uso de gráficos puntuales como los que se muestran en **Figura 51-11.**. Estos gráficos están organizados con una mezcla de manchas de varios colores diferentes. En el gráfico superior, una persona con visión normal de los colores lee "74", mientras que una persona daltónica de rojo-verde lee "21". En el gráfico inferior, una persona con visión normal de los colores lee "42", mientras que una persona ciega al rojo lee "2" y una persona ciega al verde lee "4".

FUNCIÓN NEURAL DE LA RETINA

Figura 51-12. presenta lo esencial de las conexiones neurales de la retina, mostrando el circuito en la retina periférica a la izquierda y el circuito en la retina foveal a la derecha. Los diferentes tipos de células neuronales son los siguientes:

1. Los fotorreceptores: los *conos y bastones*—Que transmiten señales a la capa plexiforme externa, donde hacen sinapsis con células bipolares y células horizontales
2. El *celdas horizontales,* que transmiten señales horizontalmente en la capa plexiforme externa desde los bastones y conos hasta las células bipolares
3. El *células bipolares,* que transmiten señales verticalmente desde los bastones, conos y células horizontales a la capa plexiforme interna, donde hacen sinapsis con células ganglionares y células amacrinas
4. El *células amacrinas,* que transmiten señales en dos direcciones, ya sea directamente desde las células bipolares a las células ganglionares u horizontalmente dentro de la capa plexiforme interna desde los axones de las células bipolares hasta las dendritas de las células ganglionares u otras células amacrinas
5. El *celulas ganglionares,* que transmiten señales de salida desde la retina a través del nervio óptico al

cerebro Un sexto tipo de célula neuronal en la retina, que no es muy prominente y no se muestra en la figura, es el *interplexiforme* celda. Este tipo de célula transmite señales en dirección retrógrada desde la capa plexiforme interna a la capa plexiforme externa. Estas señales son inhibitorias y se cree que controlan la propagación lateral de señales visuales por las células horizontales en la capa plexiforme externa. Su función puede ser ayudar a controlar el grado de contraste en la imagen visual.



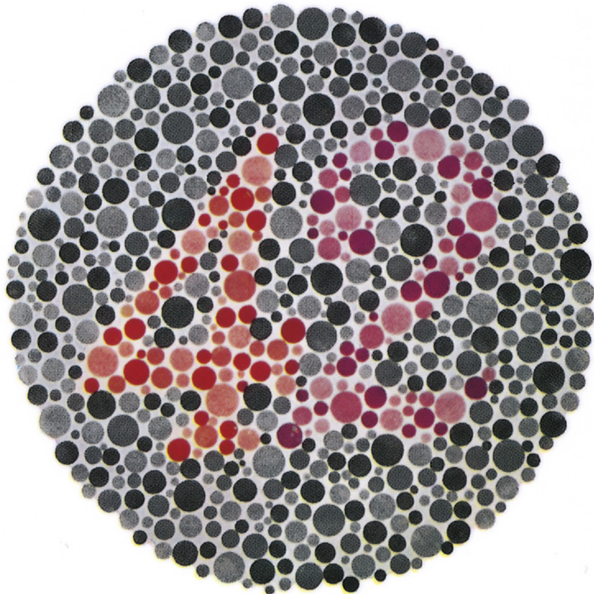


Figura 51-11. Dos cartas de Ishihara. En esta tabla*(Panel superior),* una persona con visión normal lee "74", pero una persona daltónica de rojo-verde lee "21". En esta tabla*(panel inferior),* una persona ciega al rojo (protanope) lee "2", pero una persona ciega al verde (deuteranope) lee "4" Una persona con visión normal dice "42".*(De Ishihara S. Pruebas de daltonismo. Handaya, Tokio: Hongo Harukicho, 1917. Tenga en cuenta que las pruebas de daltonismo no se pueden realizar con este material. Para una prueba precisa, se deben usar las placas originales).*

La vía visual desde los conos hasta las células ganglionares funciona de forma diferente a la vía de los bastones. Como ocurre con muchos de nuestros otros sistemas sensoriales, la retina tiene un antiguo tipo de visión basada en la visión de varilla y un nuevo tipo de visión basada en la visión de cono. Las neuronas y fibras nerviosas que conducen las señales visuales para la visión del cono son considerablemente más grandes que las que conducen las señales visuales para la visión del bastón, y las señales se conducen a la

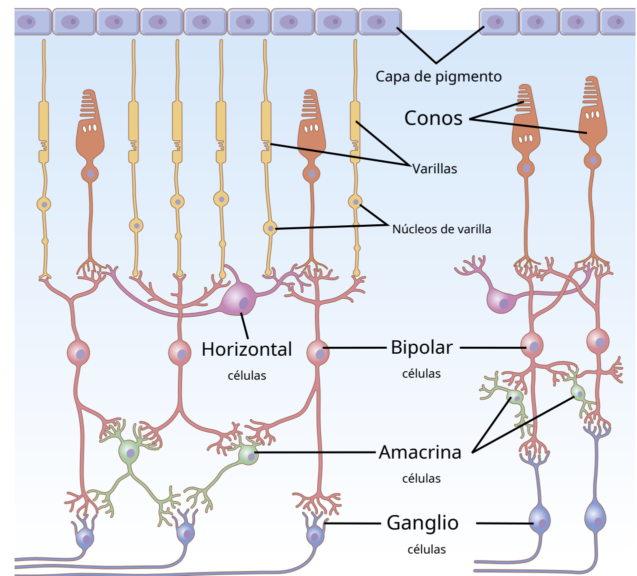


Figura 51-12. Organización neural de la retina, con el área periférica a la izquierda y el área foveal a la derecha.

cerebro de dos a cinco veces más rápido. Además, los circuitos de los dos sistemas son ligeramente diferentes.

A la derecha en **Figura 51-12.** es la vía visual desde el *porción foveal de la retina,* que representa el nuevo sistema de cono rápido. Esta ilustración muestra tres neuronas en la vía directa: (1) conos; (2) células bipolares; y (3) células ganglionares. Además, las células horizontales transmiten señales inhibidoras lateralmente en la capa plexiforme externa, y las células amacrinas transmiten señales lateralmente en la capa plexiforme interna.

A la izquierda en **Figura 51-12.** son las conexiones neurales de la retina periférica, donde están presentes tanto los bastones como los conos. Se muestran tres células bipolares; el medio de estos se conecta solo a los bastones, que representan el tipo de sistema visual presente en muchos animales inferiores. La salida de la célula bipolar pasa solo a las células amacrinas, que transmiten las señales a las células ganglionares. Por lo tanto, para la visión de bastón pura, hay cuatro neuronas en la vía visual directa: (1) bastones; (2) células bipolares; (3) células amacrinas; y (4) células ganglionares. Además, las células horizontales y amacrinas proporcionan conectividad lateral.

Las otras dos células bipolares que se muestran en el circuito retiniano periférico de **Figura 51-12.** conectar con varillas y conos; las salidas de estas células bipolares pasan tanto directamente a las células ganglionares como a través de las células amacrinas.

Neurotransmisores liberados por las neuronas de la retina. No todas las sustancias químicas neurotransmisoras utilizadas para la transmisión sináptica en la retina se han delineado por completo. Sin embargo, tanto las varillas como los conos sueltan *glutamato* en sus sinapsis con las células bipolares.

Los estudios histológicos y farmacológicos han demostrado la existencia de muchos tipos de células amacrinas que secretan al menos ocho tipos de sustancias transmisoras, entre ellas *ácido gamma-aminobutírico* (GABA), *glicina, dopamina, acetilcolina,* y *indolamina,* todos los cuales funcionan normalmente como transmisores inhibidores. Los transmisores del

Las células bipolares, horizontales e interplexiformes no están claras, pero al menos algunas de las células horizontales liberan transmisores inhibidores.

La transmisión de la mayoría de las señales se produce en las neuronas de la retina por conducción electrotónica, no por potenciales de acción. Las únicas neuronas de la retina que siempre transmiten señales visuales a través de potenciales de acción son las células ganglionares, y envían sus señales hasta el cerebro a través del nervio óptico. Ocasionalmente, también se han registrado potenciales de acción en células amacrinas, aunque la importancia de estos potenciales de acción es cuestionable. De lo contrario, todas las neuronas de la retina conducen sus señales visuales por*conducción electrotónica,* no por potenciales de acción.

La conducción electrotónica significa el flujo directo de corriente eléctrica, no los potenciales de acción, en el citoplasma neuronal y los axones nerviosos desde el punto de excitación hasta las sinapsis de salida. Incluso en los bastones y conos, la conducción desde sus segmentos externos a los cuerpos sinápticos es por conducción electrotónica. Es decir, cuando la hiperpolarización ocurre en respuesta a la luz en el segmento externo de una varilla o un cono, casi el mismo grado de hiperpolarización se lleva a cabo por el flujo de corriente eléctrica directa en el citoplasma hasta el cuerpo sináptico, y no hay potencial de acción. requerido. Luego, cuando el transmisor de una varilla o cono estimula una celda bipolar o celda horizontal, una vez más la señal se transmite desde la entrada a la salida por flujo de corriente eléctrica directa, no por potenciales de acción.

La importancia de la conducción electrotónica es que permite *conducción graduada* de la fuerza de la señal. Por tanto, para los bastones y conos, la fuerza de la señal de salida hiperpolarizante está directamente relacionada con la intensidad de la iluminación; la señal no es toda o ninguna, como sería el caso de cada potencial de acción.

Inhibición lateral para mejorar el contraste visual: función de las celdas horizontales

Las celdas horizontales, que se muestran en **Figura 51-12.**, se conectan lateralmente entre los cuerpos sinápticos de los bastones y conos y con las dendritas de las células bipolares. Las salidas de las celdas horizontales*son siempre inhibitorias.* Por lo tanto, esta conexión lateral proporciona el mismo fenómeno de inhibición lateral que es importante en otros sistemas sensoriales, es decir, ayuda a asegurar la transmisión de patrones visuales con el contraste visual adecuado. Este fenómeno se demuestra en**Figura 51-13.**, que muestra un diminuto punto de luz enfocado en la retina. Se excita la vía visual desde el área más central donde incide la luz, mientras que se inhibe un área al lado. En otras palabras, en lugar de que la señal excitadora se extienda ampliamente en la retina debido a la propagación de árboles dendríticos y axonales en las capas plexiformes, la transmisión a través de las células horizontales detiene esta propagación al proporcionar inhibición lateral en las áreas circundantes. Este proceso es esencial para permitir una alta precisión visual en la transmisión de bordes de contraste en la imagen visual.

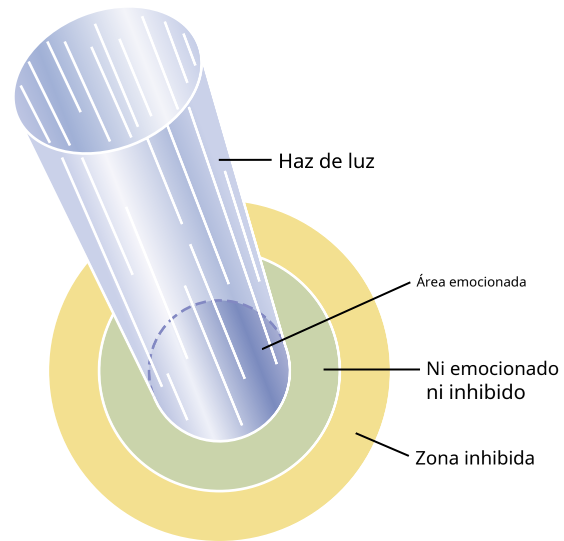


Figura 51-13. Excitación e inhibición de un área de la retina causada por un pequeño haz de luz, demostrando el principio de inhibición lateral.

Algunas de las células amacrinas probablemente también proporcionan una inhibición lateral adicional y una mejora adicional del contraste visual en la capa plexiforme interna de la retina.

Células bipolares despolarizantes e hiperpolarizantes

Dos tipos de células bipolares proporcionan señales inhibidoras y excitadoras opuestas en la vía visual: (1) el *despolarizante de células bipolares;* y (2) el *Célula bipolar hiperpolarizante.* Es decir, algunas células bipolares se despolarizan cuando se excitan los conos y bastones y otras se hiperpolarizan.

Hay dos posibles explicaciones para esta diferencia. Una explicación es que las dos células bipolares son de tipos completamente diferentes, una responde despolarizando en respuesta al neurotransmisor glutamato liberado por los conos y bastones y la otra responde hiperpolarizando. La otra posibilidad es que una de las células bipolares reciba excitación directa de los bastones y conos, mientras que la otra reciba su señal indirectamente a través de una célula horizontal. Debido a que la celda horizontal es una celda inhibidora, esto revertiría la polaridad de la respuesta eléctrica.

Independientemente del mecanismo para los dos tipos de respuestas bipolares, la importancia de este fenómeno es que permite que la mitad de las células bipolares transmitan señales positivas y la otra mitad transmita señales negativas. Más adelante veremos que tanto las señales positivas como las negativas se utilizan para transmitir información visual al cerebro.

Otro aspecto importante de esta relación recíproca entre las células bipolares despolarizantes e hiperpolarizantes es que proporciona un segundo mecanismo de inhibición lateral, además del mecanismo celular horizontal. Dado que las células bipolares despolarizantes e hiperpolarizantes se encuentran inmediatamente una contra la otra, esto proporciona un mecanismo para separar los bordes de contraste en la imagen visual, incluso cuando el borde se encuentra exactamente entre dos adyacentes.

fotorreceptores. Por el contrario, el mecanismo de la celda horizontal para la inhibición lateral opera a una distancia mucho mayor.

Células amacrinas y sus funciones

Se han identificado unos 30 tipos de células amacrinas por medios morfológicos o histoquímicos. Se han caracterizado las funciones de aproximadamente media docena de tipos de células amacrinas, y todas son diferentes:

- Un tipo de célula amacrina es parte de la vía directa para la visión del bastón, es decir, desde el bastón hasta las células bipolares, pasando por las células amacrinas y las células ganglionares.
- Otro tipo de célula amacrina responde fuertemente al inicio de una señal visual continua, pero la respuesta muere rápidamente.
- Otras células amacrinas responden fuertemente a la compensación de las señales visuales pero, nuevamente, la respuesta se desvanece rápidamente.
- Otras células amacrinas responden cuando se enciende o apaga una luz, lo que indica simplemente un cambio en la iluminación, independientemente de la dirección.
- Otro tipo de célula amacrina responde al movimiento de un punto a través de la retina en una dirección específica; por lo tanto, se dice que estas células amacrinas son *direccionalmente sensible.*

En cierto sentido, muchas o la mayoría de las células amacrinas son interneuronas que ayudan a analizar las señales visuales antes de que salgan de la retina.

CÉLULAS GANGLIONALES Y FIBRAS DEL NERVIO ÓPTICO

Cada retina contiene alrededor de 100 millones de bastones y 3 millones de conos, sin embargo, el número de células ganglionares es solo de alrededor de 1,6 millones. Por lo tanto, un promedio de 60 bastones y 2 conos convergen en cada célula ganglionar y la fibra del nervio óptico que va de la célula ganglionar al cerebro.

Sin embargo, existen grandes diferencias entre la retina periférica y la retina central. A medida que uno se acerca a la fóvea, convergen menos bastones y conos en cada fibra óptica, y los bastones y conos también se vuelven más delgados. Estos efectos aumentan progresivamente la agudeza visual en la retina central. En el*fóvea central,* sólo hay conos delgados, unos 35.000 de ellos, y no hay bastones. Además, el número de fibras del nervio óptico que salen de esta parte de la retina es casi exactamente igual al número de conos, como se muestra a la derecha en**Figura 51-12.**. Este fenómeno explica el alto grado de agudeza visual en la retina central en comparación con la agudeza periférica mucho más pobre.

Otra diferencia entre las porciones periférica y central de la retina es la sensibilidad mucho mayor de la retina periférica a la luz débil, lo que ocurre en parte porque los bastones son de 30 a 300 veces más sensibles a la luz que los conos. Sin embargo, esta mayor sensibilidad se ve aún más magnificada por el hecho de que hasta 200 varillas convergen en una sola fibra del nervio óptico en las porciones más periféricas de la retina, por lo que las señales de las varillas se suman a proporcionan una estimulación aún más intensa de las células ganglionares periféricas y sus fibras nerviosas ópticas.

Células ganglionares de la retina y sus respectivos campos

Celdas W, X e Y Los primeros estudios en gatos describieron tres tipos distintos de células ganglionares de la retina, denominadas células W, X e Y, según sus diferencias en estructura y función.

Las células W transmiten señales en sus fibras del nervio óptico a una velocidad lenta y reciben la mayor parte de su excitación de los bastones, transmitidos a través de pequeñas células bipolares y células amacrinas. Tienen campos amplios en la retina periférica, son sensibles para detectar movimientos direccionales en el campo de visión y probablemente sean importantes para la visión burda del bastón en condiciones de oscuridad.

Las células X tienen campos pequeños porque sus dendritas no se extienden ampliamente en la retina y, por lo tanto, las señales de las células X representan ubicaciones retinianas discretas y transmiten detalles finos de imágenes visuales. Además, debido a que cada celda X recibe información de al menos un cono, la transmisión de la celda X es probablemente responsable de la visión del color.

Las células Y son las más grandes de todas y transmiten señales al cerebro a 50 m / seg o más rápido. Debido a que tienen amplios campos dendríticos, estas células captan señales de áreas extensas de la retina. Las células Y responden a cambios rápidos en las imágenes visuales y notifican al sistema nervioso central casi instantáneamente cuando ocurre un nuevo evento visual en cualquier lugar del campo visual, pero no especifican la ubicación del evento con gran precisión, salvo para dar pistas de que haz que los ojos se muevan hacia la visión emocionante.

Células P y M. En los primates, se utiliza una clasificación diferente de células ganglionares de la retina y se han descrito hasta 20 tipos de células ganglionares de la retina, cada una de las cuales responde a una característica diferente de la escena visual. Algunas células responden mejor a direcciones específicas de movimiento u orientaciones, mientras que otras responden a detalles finos, aumentos o disminuciones de luz o colores particulares. Las dos clases generales de células ganglionares de la retina que se han estudiado más extensamente en primates, incluidos los humanos, se denominan*magnocelular* (M) y *parvocelular* (P) células.

Las células P (también conocidas como *células beta* o, en la retina central, como *células ganglionares enanas*) se proyectan a la capa parvocelular (células pequeñas) del *núcleo geniculado lateral* del tálamo. Las células M (también llamadas*alfa* o *células parasol*) se proyectan a la capa magnocelular (células grandes) del núcleo geniculado lateral, que, a su vez, transmite información desde el tracto óptico a la corteza visual, como se analiza en Capitulo 52. Las principales diferencias entre las celdas P y M son las siguientes:

1. Los campos receptivos de las células P son mucho más pequeños que los de las células M.
2. Los axones de las células P conducen los impulsos mucho más lentamente que las células M.

3. Las respuestas de las células P a los estímulos, especialmente los estímulos de color, pueden mantenerse, mientras que las respuestas de las células M son mucho más transitorias.
4. Las células P son generalmente sensibles al color de un estímulo, mientras que las células M no son sensibles a los estímulos de color.
5. Las células M son mucho más sensibles que las células P a los estímulos blancos y negros de bajo contraste.

Las funciones principales de las células M y P son obvias por sus diferencias: las células P son muy sensibles a las señales visuales que se relacionan con los detalles finos y a los diferentes colores, pero son relativamente insensibles a las señales de bajo contraste, mientras que las células M son muy sensibles a las señales de bajo contraste. estímulos de contraste y señales visuales de movimiento rápido.

Se ha descrito un tercer tipo de célula ganglionar de la retina fotosensible que contiene su propio fotopigmento, *melanopsina*. Se sabe mucho menos sobre este tipo de células, pero estas células parecen enviar señales principalmente a áreas no visuales del cerebro, particularmente al núcleo supraquiasmático del hipotálamo, el marcapasos circadiano maestro. Presumiblemente, estas señales ayudan a controlar los ritmos circadianos que sincronizan los cambios fisiológicos con la noche y el día.

EXCITACIÓN DE LAS CÉLULAS GANGLIONALES

Potenciales de acción espontánea y continua en las células ganglionares. Es de las células ganglionares que las fibras largas del nervio óptico conducen al cerebro. Debido a la distancia involucrada, el método de conducción electrotónico empleado en los bastones, conos y células bipolares de la retina ya no es apropiado; por lo tanto, las células ganglionares transmiten sus señales mediante potenciales de acción repetitivos. Además, incluso cuando no están estimulados, siguen transmitiendo impulsos continuos a velocidades que varían entre 5 y 40 por segundo. Las señales visuales, a su vez, se superponen a este disparo de células ganglionares de fondo.

Transmisión de cambios en la intensidad de la luz: la respuesta de encendido y apagado. Como se señaló anteriormente, muchas células ganglionares están específicamente excitadas por *cambios* en intensidad de luz, demostrado por los registros de impulsos nerviosos en **Figura 51-14.**. El panel superior muestra impulsos rápidos durante una fracción de segundo cuando se enciende una luz por primera vez, pero estos impulsos disminuyen rápidamente en la siguiente fracción de segundo. El trazo inferior es de una célula ganglionar ubicada lateralmente al punto de luz; esta célula se inhibe notablemente cuando se enciende la luz debido a la inhibición lateral. Luego, cuando se apaga la luz, se producen efectos opuestos. Las direcciones opuestas de estas respuestas a la luz son causadas, respectivamente, por las células bipolar despolarizantes e hiperpolarizantes, y la naturaleza transitoria de las respuestas es probablemente generada al menos en parte por las células amacrinas, muchas de las cuales tienen respuestas transitorias similares.

Esta capacidad de los ojos para detectar *cambios* en la intensidad de la luz se desarrolla fuertemente en la retina periférica y la retina central. Por ejemplo, un mosquito diminuto que vuela a través del campo de visión se detecta instantáneamente.

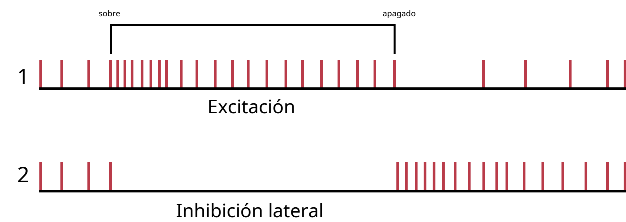


Figura 51-14. Respuestas de una célula ganglionar a la luz en **(1)** un área excitada por un punto de luz y **(2)** un área adyacente al punto excitado. La célula ganglionar en esta área es inhibida por el mecanismo de*inhibición lateral. (Modificado de Granit R: Receptores y percepción sensorial: una discusión de objetivos, medios y resultados de la investigación electrofisiológica en el proceso de recepción. New Haven, CT: Yale University Press, 1955.)*

Por el contrario, el mismo mosquito sentado en silencio permanece por debajo del umbral de detección visual.

Transmisión de señales que representan contrastes en la escena visual: el papel de la inhibición lateral

Muchas células ganglionares responden principalmente a los bordes de contraste en la escena, que parece ser el medio principal por el cual el patrón de una escena se transmite al cerebro. Cuando se aplica luz plana a toda la retina y todos los fotorreceptores son estimulados por igual por la luz incidente, el tipo de contraste de células ganglionares no se estimula ni se inhibe. La razón de esto es que las señales transmitidas *directamente* de los fotorreceptores a través de la despolarización de las células bipolares son excitadoras, mientras que las señales transmitidas *lateralmente* a través de células bipolares hiperpolarizantes, así como a través de células horizontales, son principalmente inhibidoras. Por tanto, es probable que la señal excitadora directa a través de una vía sea neutralizada por señales inhibidoras a través de vías laterales. Un circuito para este proceso se demuestra en**Figura 51-15.**, que muestra tres fotorreceptores en la parte superior de la ilustración. El receptor central excita una célula bipolar despolarizante. Los dos receptores de cada lado están conectados a la misma célula bipolar a través de células horizontales inhibidoras que neutralizan la señal excitadora directa si los tres receptores son estimulados simultáneamente por la luz.

Ahora, examinemos qué sucede cuando se produce un borde de contraste en la escena visual. Refiriéndose de nuevo a **Figura 51-15.**, suponga que el fotorreceptor central es estimulado por un punto de luz brillante mientras uno de los dos receptores laterales está en la oscuridad. El punto brillante de luz excita la vía directa a través de la célula bipolar. El hecho de que uno de los fotorreceptores laterales esté en la oscuridad hace que una de las células horizontales no se estimule. Por lo tanto, esta célula no inhibe la célula bipolar, lo que permite una excitación adicional de la célula bipolar. Así, cuando se producen contrastes visuales, las señales a través de las vías directa y lateral se acentúan entre sí.

En resumen, el mecanismo de inhibición lateral funciona en el ojo de la misma manera que funciona en la mayoría de los otros sistemas sensoriales: para proporcionar detección y mejora del contraste.

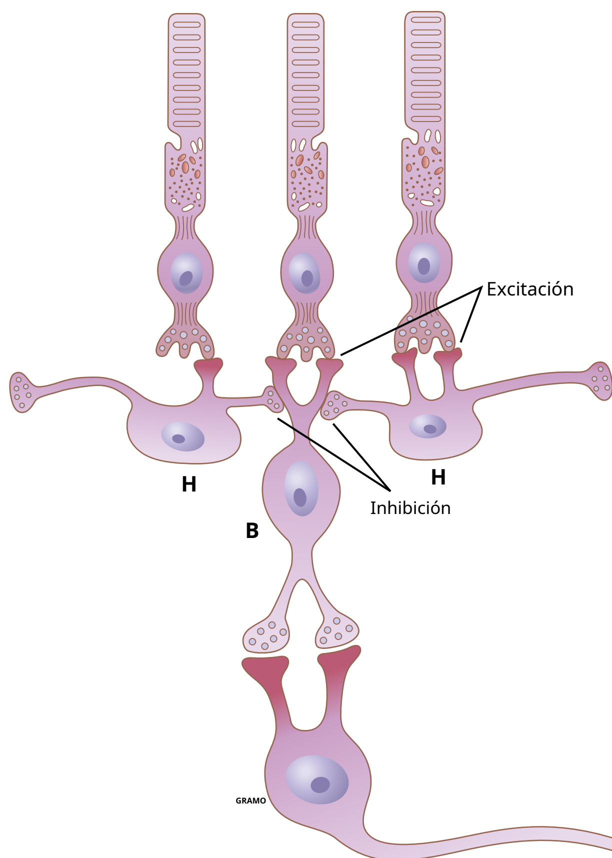


Figura 51-15. Disposición típica de bastones, células horizontales (H), una célula bipolar (B) y una célula ganglionar (G) en la retina, que muestra excitación en las sinapsis entre los bastones y la célula bipolar y las células horizontales, pero inhibición de las células horizontales a la célula bipolar.

Transmisión de señales de color por las células ganglionares

Una sola célula ganglionar puede ser estimulada por varios o solo unos pocos conos. Cuando los tres tipos de conos (rojo, azul y verde) estimulan la misma célula ganglionar, la señal transmitida a través de la célula ganglionar es la misma para cualquier color del espectro. Por lo tanto, la señal de la célula ganglionar no juega ningún papel en la detección de diferentes colores. En cambio, es una señal "blanca".

Por el contrario, algunas de las células ganglionares son excitadas por un solo tipo de color de cono, pero son inhibidas por un segundo tipo. Por ejemplo, este mecanismo ocurre con frecuencia para los conos rojo y verde, donde el rojo causa excitación y el verde inhibición, o viceversa.

El mismo tipo de efecto recíproco ocurre entre los conos azules por un lado y una combinación de conos rojos y verdes (ambos excitados por el amarillo) por otro lado, dando una relación recíproca de excitación-inhibición entre los colores azul y amarillo.

El mecanismo de este efecto opuesto de colores es el siguiente. Un tipo de cono de color excita la célula ganglionar por la ruta excitadora directa a través de una célula bipolar despolarizante, mientras que el otro tipo de color inhibe la célula ganglionar por la ruta inhibidora indirecta a través de una célula bipolar hiperpolarizante.

La importancia de estos mecanismos de contraste de color es que representan un medio por el cual la retina comienza a diferenciar los colores. Por lo tanto, cada tipo de célula ganglionar de contraste de color es excitado por un color pero inhibido por el color "oponente". Por lo tanto, el análisis del color comienza en la retina y no es completamente una función del cerebro.

Bibliografía

Bringmann A, Syrbe S, Görner K, et al: La fóvea de primates: estructura, función y desarrollo. Prog Retin Eye Res 66:49, 2018.

Do MT, Yau KW: células ganglionares retinianas intrínsecamente fotosensibles. Physiol Rev 90: 1547, 2010.

Douglas RH: las respuestas pupilares a la luz de los animales; una revisión de su distribución, dinámica, mecanismos y funciones. Prog Retin Eye Res 66:17, 2018.

Fain GL, Matthews HR, Cornwall MC, Koutalos Y: Adaptación en fotorreceptores de vertebrados. Physiol Rev 81: 117, 2001.

Gill JS, Georgiou M, Kalitzeos A, Moore AT, Michaelides M: Distrofias progresivas de conos y bastones: características clínicas, genética molecular y perspectivas de terapia. Br J Ophthalmol 2019 24 de enero. Pii: bjophthalmol-2018-313278.http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313278.

Laha B, Stafford BK, Huberman AD: Regeneración de las vías ópticas del ojo al cerebro. Science 356: 1031, 2017.

Luo DG, Xue T, Yau KW: Cómo comienza la visión: una odisea. Proc Natl Acad Sci USA 105: 9855, 2008.

Ingram NT, Sampath AP, Fain GL: ¿Por qué los bastones son más sensibles que los conos? J Physiol 594: 5415, 2016.

Masland RH: La organización neuronal de la retina. Neurona 76: 266, 2012.

Masland RH: Las tareas de las células amacrinas. Vis Neurosci 29: 3, 2012.

Roska B, Sahel JA: Restauración de la visión. Nature 557: 359, 2018.

Sahel JA, Bennett J, Roska B: Representando posibilidades más brillantes para el tratamiento de la ceguera. Sci Transl Med 2019 29 de mayo; 11 (494). pii: eaax2324. http://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax2324

Schmidt TM, Do MT, Dacey D, et al: Células ganglionares retinianas intrínsecamente fotosensibles con melanopsina positivas: de la forma a la función. J Neurosci 31: 16094, 2011.

Solomon SG, Lennie P: La maquinaria de la visión del color. Nat Rev Neurosci 8: 276, 2007.

Vaney DI, Sivyer B, Taylor WR: Selectividad de dirección en la retina: simetría y asimetría en estructura y función. Nat Rev Neurosci 13: 194, 2012.

Varadarajan SG, Huberman AD: Montaje y reparación de conexiones ojo-cerebro. Curr Opin Neurobiol 53: 198, 2018.

Vinberg F, Chen J, Kefalov VJ: Regulación de la homeostasis del calcio en los segmentos externos de los fotorreceptores de bastón y cono. Prog Retin Eye Res 67:87, 2018.

Wienbar S, Schwartz GW: Los campos receptivos dinámicos de las células ganglionares de la retina. Prog Retin Eye Res 67: 102, 2018.

Wubben TJ, Zacks DN, Besirli CG: Neuroprotección retiniana: estrategias actuales y direcciones futuras. Curr Opin Ophthalmol 30: 199, 2019.

CAPÍTULO 5 2

El ojo: III. Neurofisiología central de Visión

VÍAS VISUALES

Figura 52-1 muestra las principales vías visuales desde las dos retinas hasta la *corteza visual*. Las señales nerviosas visuales salen de las retinas a través del*nervios ópticos*. En el*quiasma óptico*, las fibras del nervio óptico de las mitades nasales de las retinas se cruzan hacia los lados opuestos, donde se unen a las fibras de las retinas temporales opuestas para formar la *tractos ópticos*. Las fibras de cada tracto óptico luego hacen sinapsis en el*núcleo geniculado lateral dorsal* del tálamo y, de ahí, *fibras geniculocalcarinas* pasar por el *radiación óptica* (también llamado el *tracto geniculocalcarina*) al *corteza visual primaria* en el *fisura calcarina* área del lóbulo occipital medial.

Las fibras visuales también pasan a varias áreas más antiguas del cerebro: (1) desde las vías ópticas hasta el *núcleo supraquiasmático del hipotálamo*, presumiblemente para controlar los ritmos circadianos que sincronizan varios cambios fisiológicos del cuerpo con la noche y el día; (2) en el*núcleos pretectales* en el mesencéfalo para provocar movimientos reflejos de los ojos para enfocar objetos de importancia y activar la pupila reflejo de luz; (3) en el*colículo superior* para controlar los movimientos direccionales rápidos de los dos ojos; y (4) en el *núcleo geniculado lateral ventral* del tálamo y las regiones basales circundantes del cerebro, presumiblemente para ayudar a controlar algunas de las funciones de comportamiento del cuerpo.

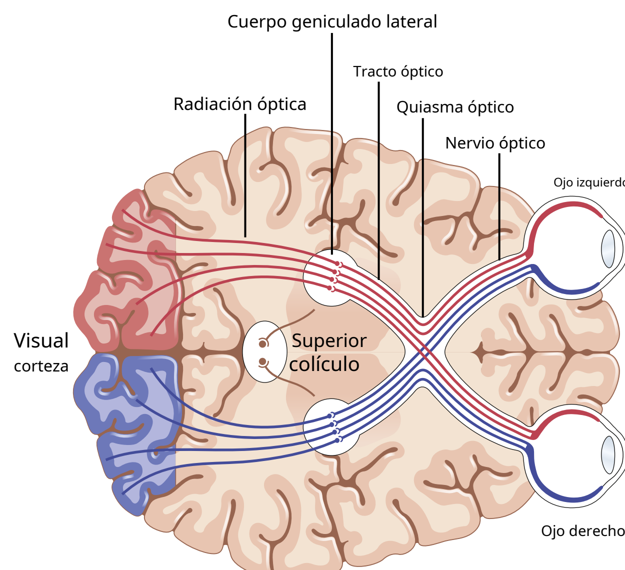


Figura 52-1. Principales vías visuales desde los ojos hasta la corteza visual.

Por tanto, las vías visuales se pueden dividir a grandes rasgos en *sistema antiguo* al mesencéfalo y la base del prosencéfalo y un *nuevo sistema* para la transmisión directa de señales visuales a la corteza visual ubicada en los lóbulos occipitales. En los seres humanos, el nuevo sistema es responsable de la percepción de prácticamente todos los aspectos de la forma visual, los colores y otra visión consciente. En muchos animales primitivos, sin embargo, incluso la forma visual es detectada por el sistema más antiguo, utilizando el colículo superior de la misma manera que se utiliza la corteza visual en los mamíferos.

FUNCIÓN DEL NÚCLEO GENICULADO LATERAL DORSAL DEL TÁLAMO

Las fibras del nervio óptico del nuevo sistema visual terminan en el *núcleo geniculado lateral dorsal*, ubicado en el extremo dorsal del tálamo y también llamado el *cuerpo geniculado lateral*, como se muestra en **Figura 52-1**. El núcleo geniculado lateral dorsal tiene dos funciones principales. Primero, transmite información visual desde el tracto óptico al*corteza visual* a través del *Radiación óptica*. Esta función de retransmisión es tan precisa que existe una transmisión exacta punto a punto con un alto grado de fidelidad espacial desde la retina hasta la corteza visual.

Después de pasar el quiasma óptico, la mitad de las fibras en cada tracto óptico se derivan de un ojo y la otra mitad se derivan del otro ojo, lo que representa los puntos correspondientes en las dos retinas. Sin embargo, las señales de los dos ojos se mantienen separadas en el núcleo geniculado lateral dorsal. Este núcleo está compuesto por seis capas nucleares. Las capas II, III y V (de ventral a dorsal) reciben señales de la mitad lateral de la retina ipsilateral, mientras que las capas I, IV y VI reciben señales de la mitad medial de la retina del ojo opuesto. Las áreas retinianas respectivas de los dos ojos se conectan con neuronas que se superponen entre sí en las capas emparejadas, y se conserva una transmisión paralela similar hasta la corteza visual.

La segunda función principal del núcleo geniculado lateral dorsal es "compuerta" la transmisión de señales a la corteza visual, es decir, controlar cuánta señal se permite pasar a la corteza. El núcleo recibe señales de control de la puerta de dos fuentes principales: (1) *fibras corticofugas* regresando en una dirección hacia atrás desde la corteza visual primaria hasta el núcleo geniculado lateral; y
(2) *áreas reticulares del mesencéfalo*. Ambas fuentes son inhibitorias y, cuando se estimulan, pueden apagar la transmisión a través de porciones seleccionadas del núcleo geniculado lateral dorsal. Ambos circuitos de puerta ayudan a resaltar la información visual que se le permite pasar.

Finalmente, el núcleo geniculado lateral dorsal se divide de otra forma:

1. Las capas I y II se denominan *capas magnocelulares* porque contienen neuronas grandes. Estas neuronas reciben su información casi en su totalidad de los grandes *células ganglionares retinianas tipo M.* Este sistema magnocelular proporciona una *conduciendo rápidamente* vía hacia la corteza visual. Sin embargo, este sistema es daltónico y transmite solo información en blanco y negro. Además, su transmisión punto a punto es deficiente porque no hay muchas células del ganglio M y sus dendritas se diseminan ampliamente en la retina.
2. Las capas III a VI se denominan *capas parvocelulares* porque contienen una gran cantidad de neuronas de tamaño pequeño a mediano. Estas neuronas reciben su información casi en su totalidad del *células ganglionares retinianas tipo P* que transmiten color y transmiten información espacial precisa punto a punto, pero solo a una velocidad de conducción moderada en lugar de a alta velocidad.

ORGANIZACIÓN Y FUNCIÓN DE LA CORTEZA VISUAL

Figuras 52-2 y **52-3** mostrar la *corteza visual*, que se encuentra principalmente en la cara medial de los lóbulos occipitales. Como las representaciones corticales de los otros sistemas sensoriales, la corteza visual se divide en un *corteza visual primaria* y *áreas visuales secundarias*.

Corteza visual primaria. La corteza visual primaria (ver **Figura 52-2**) se encuentra en el *área de la fisura calcarina*, extendiéndose hacia adelante desde el *polo occipital* sobre el *medio* aspecto de cada corteza occipital. Esta área es el término de las señales visuales directas de los ojos. Las señales del área macular de la retina terminan cerca del polo occipital, como se muestra en **Figura 52-2**, mientras que las señales de la retina más periférica terminan en o en semicírculos concéntricos anteriores al polo pero aún a lo largo de la fisura calcarina en el lóbulo occipital medial. La parte superior de la retina se representa en la parte superior y la parte inferior se representa en la parte inferior.

Nótese en la figura el área grande que representa la mácula. Es a esta región a la que la fóvea retiniana transmite sus señales. La fóvea es responsable de la más alta grado de agudeza visual. Según el área de la retina, la fóvea tiene varios cientos de veces más representación en la corteza visual primaria que las porciones más periféricas de la retina.

La corteza visual primaria también se llama *área visual I* o la *corteza estriada* porque esta zona tiene un aspecto muy estriado.

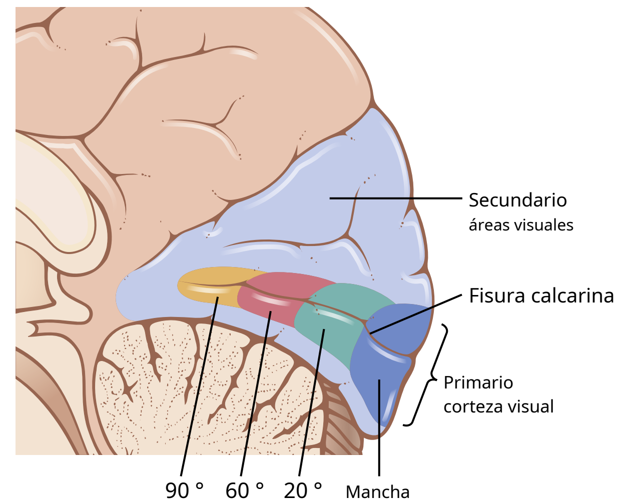


Figura 52-2. La corteza visual en el *área de la fisura calcarina* de El *medio* corteza occipital.

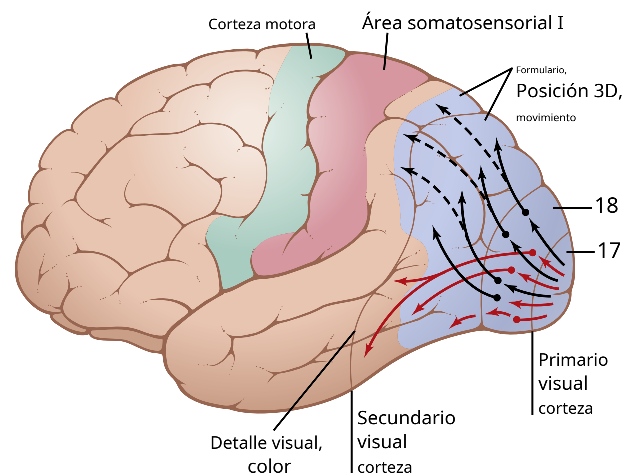


Figura 52-3. Transmisión de señales visuales desde la corteza visual primaria a áreas visuales secundarias en las superficies laterales de las cortezas occipital y parietal. Tenga en cuenta que las señales que representan la forma, la posición tridimensional (3D) y el movimiento se transmiten principalmente a las porciones superiores del lóbulo occipital y las porciones posteriores del lóbulo parietal. Por el contrario, las señales de detalle visual y color se transmiten principalmente a la porción anteroventral del lóbulo occipital y la porción ventral del lóbulo temporal posterior.

Áreas visuales secundarias de la corteza. Las áreas visuales secundarias, también llamadas *áreas de asociación visual*, se encuentran lateral, anterior, superior e inferior a la corteza visual primaria. La mayoría de estas áreas también se pliegan hacia afuera sobre las superficies laterales de la corteza occipital y parietal, como se muestra en **Figura 52-3.**. Las señales secundarias se transmiten a estas áreas para analizar los significados visuales. Por ejemplo, en todos

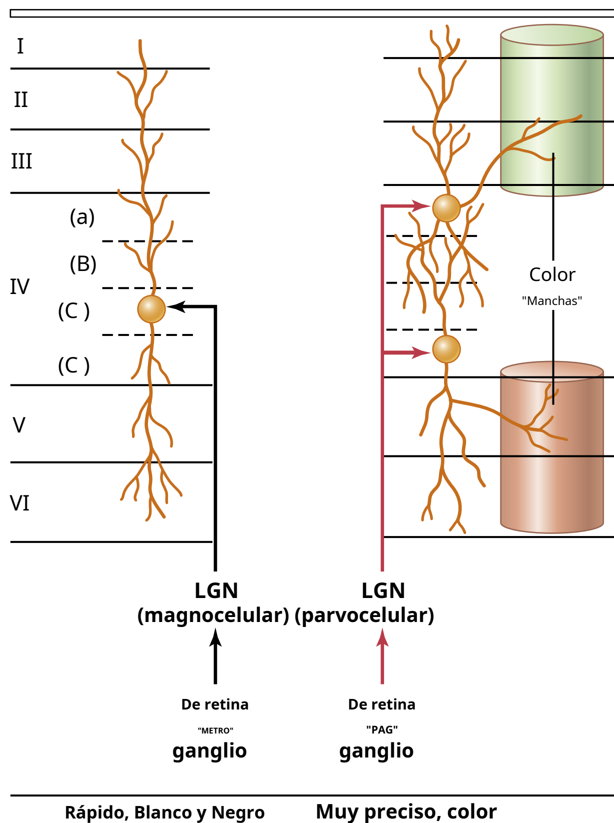


Figura 52-4. Seis capas de la corteza visual primaria. Las conexiones que se muestran en el lado izquierdo de la figura se originan en las capas magnocelulares del núcleo geniculado lateral (LGN) y transmiten señales visuales en blanco y negro que cambian rápidamente. Las vías de la derecha se originan en las capas parvocelulares (capas III-VI) del LGN; transmiten señales que representan detalles espaciales precisos, así como el color. Tenga en cuenta especialmente las áreas de la corteza visual llamadas*manchas de color,* que son necesarios para la detección del color.

lados de la corteza visual primaria es *Área de Brodmann 18* (ver **Figura 52-3.**), que es donde pasan prácticamente todas las señales de la corteza visual primaria. Por lo tanto, el área 18 de Brodmann se llama*área visual II*, o simplemente V-2. Las otras áreas visuales secundarias más distantes tienen designaciones específicas (V-3, V-4, etc.) hasta más de una docena de áreas. La importancia de todas estas áreas es que varios aspectos de la imagen visual se diseccionan y analizan progresivamente.

LA CORTEZA VISUAL PRIMARIA TIENE SEIS CAPAS PRINCIPALES

Como casi todas las demás porciones de la corteza cerebral, la corteza visual primaria tiene seis capas distintas, como se muestra en **Figura 52-4.**. Además, como ocurre con los otros sistemas sensoriales, las fibras geniculocalcarinas terminan principalmente en la capa IV, pero esta capa también está organizada en subdivisiones. Las señales conducidas rápidamente desde las células ganglionares de la retina M terminan en la capa IVcα, y desde allí se transmiten verticalmente, tanto hacia afuera hacia la superficie cortical como hacia adentro hacia niveles más profundos.

Las señales visuales de las fibras del nervio óptico de tamaño mediano, derivadas de las células del ganglio P en la retina, también terminan en la capa IV, pero en puntos diferentes de las señales M. Terminan en las capas IVa y IVcβ, las porciones más superficiales y profundas de la capa IV, que se muestran a la derecha en**Figura 52-4.**. Desde allí, estas señales se transmiten verticalmente tanto hacia la superficie de la corteza como hacia las capas más profundas. Son estas vías del ganglio P las que transmiten el tipo de visión precisa punto a punto, así como la visión del color.

Columnas neuronales verticales en la corteza visual. La corteza visual está organizada estructuralmente en varios millones de columnas verticales de células neuronales, y cada columna tiene un diámetro de 30 a 50 micrómetros. La misma organización columnar vertical se encuentra en toda la corteza cerebral también para los otros sentidos (y también en las regiones corticales motora y analítica). Cada columna representa una unidad funcional. Se puede calcular aproximadamente que cada una de las columnas verticales visuales tiene quizás 1000 o más neuronas.

Una vez que las señales ópticas terminan en la capa IV, se procesan más a medida que se extienden hacia afuera y hacia adentro a lo largo de cada unidad de columna vertical. Se cree que este procesamiento descifra bits separados de información visual en estaciones sucesivas a lo largo de la ruta. Las señales que pasan hacia las capas I, II y III eventualmente transmiten señales a distancias cortas lateralmente en la corteza. Las señales que pasan hacia adentro a las capas V y VI excitan las neuronas que transmiten señales a distancias mucho mayores.

"Manchas de color" en la corteza visual. Intercaladas entre las columnas visuales primarias, así como entre las columnas de algunas de las áreas visuales secundarias, se encuentran áreas especiales en forma de columna denominadas *manchas de color*. Reciben señales laterales de columnas visuales adyacentes y se activan específicamente mediante señales de color. Por lo tanto, estas manchas son presumiblemente las áreas principales para descifrar el color.

Interacción de señales visuales de dos ojos separados. Recuerde que las señales visuales de los dos ojos separados se transmiten a través de capas neuronales separadas en el núcleo geniculado lateral. Estas señales permanecen separadas unas de otras cuando llegan a la capa IV de la corteza visual primaria. De hecho, la capa IV está entrelazada con franjas de columnas neuronales, con cada franja de aproximadamente 0,5 milímetros de ancho; las señales de un ojo entran en las columnas de cada otra franja, alternando con las señales del segundo ojo. Esta área cortical descifra si las áreas respectivas de las dos imágenes visuales de los dos ojos separados están "en registro" entre sí, es decir, si los puntos correspondientes de las dos retinas encajan entre sí. A su vez, la información descifrada se utiliza para ajustar la mirada direccional de los ojos separados de modo que se fusionen entre sí (es decir, se pongan en "registro"). *estereopsis*.

Dos vías principales para el análisis de la información visual: (1) la vía rápida de "posición" y "movimiento" y (2) la vía de color precisa. **Figura 52-3.** muestra que después de dejar la corteza visual primaria, la información visual se analiza en dos vías principales en las áreas visuales secundarias.

1. **Análisis de posición tridimensional, forma bruta y movimiento de objetos.** Una de las vías analíticas, demostrada en **Figura 52-3.** mediante las flechas negras, analiza las posiciones tridimensionales de los objetos visuales en el espacio alrededor del cuerpo. Esta vía también analiza la forma física general de la escena visual, así como el movimiento en la escena. Esta vía revela dónde está cada objeto durante cada instante y si se está moviendo. Después de salir de la corteza visual primaria, las señales fluyen generalmente hacia la*área mediotemporal posterior* y hacia arriba en el ancho *corteza occipitoparietal.* En el borde anterior de la corteza parietal, las señales se superponen con las señales de las áreas de asociación somáticas posteriores que analizan los aspectos tridimensionales de las señales somatosensoriales. Las señales transmitidas en este*posición-forma-movimiento* son principalmente de las grandes fibras del nervio óptico M de las células Mganglion de la retina, que transmiten señales rápidas pero que muestran solo blanco y negro sin color.

2. **Análisis de detalle visual y color.** Las flechas rojas en **Figura 52-3.**, pasando de la corteza visual primaria a las áreas visuales secundarias de la *inferior, ventral*, y *regiones mediales* de El *occipital* y *corteza temporal*, muestran la vía principal para el análisis de detalle visual. Porciones separadas de esta vía también diseccionan específicamente el color. Por lo tanto, esta vía se ocupa de hazañas visuales como reconocer letras, leer, determinar la textura de las superficies, determinar los colores detallados de los objetos y descifrar de toda esta información qué es el objeto y qué significa.

PATRONES NEURONALES DE ESTIMULACIÓN DURANTE EL ANÁLISIS DE IMÁGENES VISUALES

Análisis de Contrastes en Imágenes Visuales. Si una persona mira una pared en blanco, solo se estimularán unas pocas neuronas en la corteza visual primaria, independientemente de si la iluminación de la pared es brillante o débil. Por tanto, ¿qué detecta la corteza visual primaria? Para responder a esta pregunta, coloquemos ahora en la pared una gran cruz sólida, como se muestra a la izquierda en**Figura 52-5.**. A la derecha se muestra el patrón espacial de las neuronas más excitadas en la corteza visual.*Tenga en cuenta que las áreas de máxima excitación ocurren a lo largo de los bordes definidos del patrón visual.*. Por tanto, la señal visual en la corteza visual primaria se ocupa principalmente de*contrastes* en la escena visual, en lugar de con áreas que no contrastan. Notamos enCapítulo 51 que esto también es cierto para la mayoría de los ganglios de la retina porque igualmente

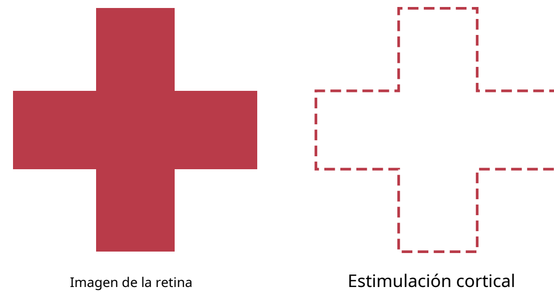


Figura 52-5. Patrón de excitación que se produce en la corteza visual en respuesta a una imagen retiniana de una cruz oscura.

los receptores retinianos adyacentes estimulados se inhiben mutuamente. Sin embargo, en cualquier borde de la escena visual donde hay un cambio de oscuro a claro o de claro a oscuro, no se produce una inhibición mutua y la intensidad de la estimulación de la mayoría de las neuronas es proporcional a la*gradiente de contraste*—Es decir, cuanto mayor sea la nitidez del contraste y mayor sea la diferencia de intensidad entre las áreas claras y oscuras, mayor será el grado de estimulación.

Visual Cortex también detecta la orientación de líneas y bordes: células "simples". La corteza visual detecta no solo la existencia de líneas y bordes en las diferentes áreas de la imagen retiniana, sino también la dirección de orientación de cada línea o borde, es decir, si es vertical u horizontal o se encuentra en algún grado de inclinación. Se cree que esta capacidad es el resultado de organizaciones lineales de células que se inhiben mutuamente y que excitan las neuronas de segundo orden cuando la inhibición ocurre a lo largo de una línea de células donde hay un borde de contraste. Por tanto, para cada una de estas orientaciones de una línea, se estimulan células neuronales específicas. Una línea orientada en una dirección diferente excita un conjunto diferente de células. Estas células neuronales se llaman*celdas simples*. Se encuentran principalmente en la capa IV de la corteza visual primaria.

Las celdas “complejas” detectan la orientación de la línea cuando una línea se desplaza lateral o verticalmente en el campo visual. A medida que la señal visual avanza más lejos de la capa IV, algunas neuronas responden a líneas que están orientadas en la misma dirección pero que no son específicas de la posición. Es decir, incluso si una línea se desplaza a distancias moderadas lateral o verticalmente en el campo, las mismas pocas neuronas seguirán siendo estimuladas si la línea tiene la misma dirección. Estas células se llaman*celdas complejas*.

Detección de líneas de longitudes, ángulos u otras formas específicas. Algunas neuronas en las capas externas de las columnas visuales primarias, así como las neuronas en algunas áreas visuales secundarias, son estimuladas solo por líneas o bordes de longitudes específicas, por formas anguladas específicas o por imágenes que tienen otras características. Es decir, estas neuronas detectan órdenes de información aún mayores de la escena visual. Así, a medida que se avanza en la vía analítica de la corteza visual, se descifran progresivamente más características de cada escena visual.

DETECCIÓN DE COLOR

El color se detecta de la misma manera que se detectan las líneas, mediante el contraste de color. Por ejemplo, un área roja a menudo se contrasta con un área verde, un área azul con un área roja o un área verde con un área amarilla. Todos estos colores también se pueden contrastar con un área blanca dentro de la escena visual. De hecho, se cree que este contraste con el blanco es el principal responsable del fenómeno llamado "constancia del color", es decir, cuando cambia el color de una luz que ilumina, el color del "blanco" cambia con la luz, y el cálculo apropiado en el cerebro permite que el rojo se interprete como rojo, aunque la luz que ilumina haya cambiado el color que entra en los ojos.

El mecanismo del análisis de contraste de color depende del hecho de que los colores contrastantes, llamados "colores oponentes", excitan células neuronales específicas. Se presume que los detalles iniciales del contraste de color son detectados por celdas simples, mientras que los contrastes más complejos son detectados por celdas complejas e hipercomplejas.

Efecto de la extirpación de la corteza visual primaria

La extirpación de la corteza visual primaria en el ser humano provoca la pérdida de la visión consciente, es decir, ceguera. Sin embargo, los estudios psicológicos demuestran que estas personas "ciegas" todavía pueden, en ocasiones, reaccionar inconscientemente a los cambios en la intensidad de la luz, al movimiento en la escena visual o, raramente, incluso a algunos patrones de visión burdos. Estas reacciones incluyen girar los ojos, girar la cabeza y evitar. Se cree que esta visión está favorecida por vías neuronales que pasan de los tractos ópticos principalmente a los colículos superiores y otras porciones del sistema visual más antiguo.

Campos de visión; Perimetria

los *campo visual* es el área visual vista por un ojo en un instante dado. El área que se ve hacia el lado nasal se llama *campo de visión nasal*, y el área vista hacia el lateral se llama *campo de visión temporal*.

Para diagnosticar la ceguera en partes específicas de la retina, se traza el campo de visión de cada ojo mediante un proceso llamado *perimetria*. Esta cartografía se realiza haciendo que el sujeto mire con un ojo hacia un punto central directamente enfrente del ojo; el otro ojo está cerrado. Luego, un pequeño punto de luz o un objeto pequeño se mueve hacia adelante y hacia atrás en todas las áreas del campo de visión, y el sujeto indica cuándo el punto de luz o el objeto se puede y no se puede ver. El campo de visión del ojo izquierdo se traza como se muestra en**Figura 52-6.**. En todos los gráficos de perimetría, un*punto ciego* causada por la falta de conos y bastones en la retina sobre el *disco óptico* se encuentra a unos 15 grados lateral al punto central de visión, como se muestra en la figura.

Anormalidades en los campos de visión. De vez en cuando, Los puntos ciegos se encuentran en porciones del campo de visión distintas del área del disco óptico. Tales puntos ciegos, llamados *scotomata*, con frecuencia son causadas por daños en el nervio óptico como resultado de glaucoma (demasiada presión de líquido en el globo ocular), reacciones alérgicas en la retina o condiciones tóxicas como intoxicación por plomo o uso excesivo de tabaco.

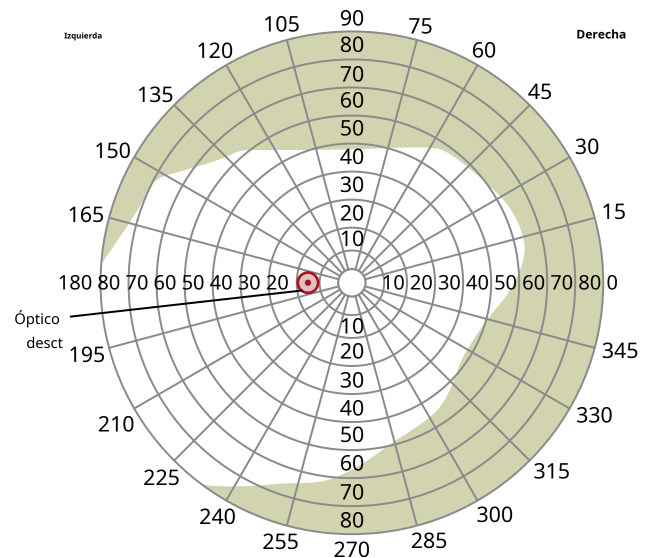


Figura 52-6. Gráfico de perimetría que muestra el campo de visión del ojo izquierdo. los*circulo rojo* muestra el punto ciego.

Otra condición que puede diagnosticarse por perimetría es *retinitis pigmentosa*. En esta enfermedad, porciones de la retina se degeneran y se deposita un exceso de pigmento de melanina en las áreas degeneradas. La retinitis pigmentosa generalmente causa ceguera en el campo de visión periférico primero y luego invade gradualmente las áreas centrales.

LOS MOVIMIENTOS DE LOS OJOS Y SU CONTROL

Para aprovechar al máximo las capacidades visuales de los ojos, casi tan importante como la interpretación de las señales visuales de los ojos es el sistema de control cerebral para dirigir los ojos hacia el objeto que se está viendo.

Control muscular de los movimientos oculares. Los movimientos oculares están controlados por tres pares de músculos, que se muestran en **Figura 52-7.**: (1) el *medio* y *rectos laterales;* (2) el *superior* y *rectos inferiores;* y (3) el *superior* y *oblicuos inferiores.* Los rectos medial y lateral se contraen para mover los ojos de lado a lado. Los rectos superior e inferior se contraen para mover los ojos hacia arriba o hacia abajo. Los músculos oblicuos funcionan principalmente para rotar los globos oculares para mantener los campos visuales en posición vertical.

Vías neuronales para el control de los movimientos oculares. **Figura 52-7.** también muestra los núcleos del tronco del encéfalo para los nervios craneales tercero, cuarto y sexto y sus conexiones con los nervios periféricos a los músculos oculares. También se muestran las interconexiones entre los núcleos del tronco encefálico a través del tracto nervioso llamado*fascículo longitudinal medial.* Cada uno de los tres conjuntos de músculos de cada ojo es*recíprocamente inervado* de modo que un músculo del par se relaje mientras que el otro se contrae.

Figura 52-8. ilustra el control cortical del aparato oculomotor, mostrando la propagación de señales desde áreas visuales en la corteza occipital a través de occipitotectal y

tractos occipitocoliculares a las áreas pretectal y colículo superior del tronco encefálico. Desde las áreas pretectal y del colículo superior, las señales de control oculomotor pasan a los núcleos del tronco encefálico de los nervios oculomotores. Las señales fuertes también se transmiten desde los centros de control del equilibrio del cuerpo en el tallo cerebral hacia el sistema oculomotor, desde los núcleos vestibulares a través del fascículo longitudinal medial.

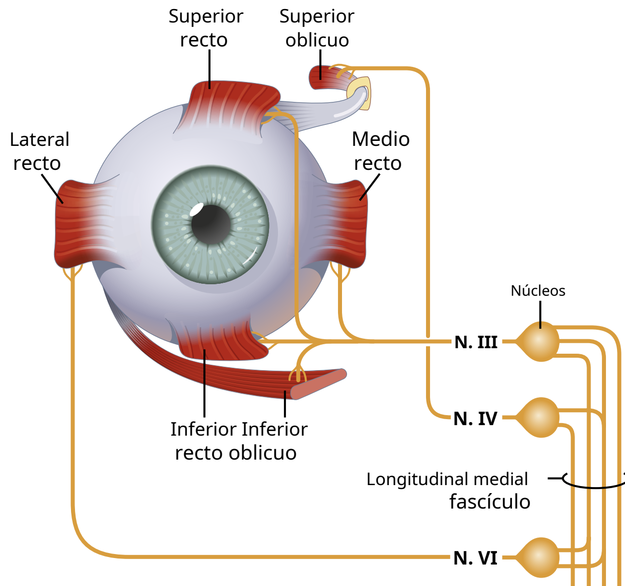


Figura 52-7. Vista anterior del ojo derecho que muestra los músculos extraoculares del ojo y su inervación. N., Nervio.

MOVIMIENTOS DE FIJACIÓN DE LOS OJOS

Quizás los movimientos más importantes de los ojos son aquellos que hacen que los ojos se “fijen” en una porción discreta del campo de visión. Los movimientos de fijación están controlados por dos mecanismos neuronales. El primero de estos mecanismos, llamado*mecanismo de fijación voluntaria,* permite que una persona mueva los ojos voluntariamente para encontrar el objeto en el que quiere fijar la visión. El segundo es el *mecanismo de fijación involuntario* que mantiene los ojos firmemente en el objeto una vez que se ha encontrado.

Los movimientos de fijación voluntaria están controlados por un campo cortical ubicado bilateralmente en las regiones corticales premotoras de los lóbulos frontales, como se muestra en **Figura 52-8.**. La disfunción bilateral o la destrucción de estas áreas dificulta que una persona "desbloquee" los ojos de un punto de fijación y los mueva a otro punto. Suele ser necesario parpadear o poner una mano sobre los ojos durante un tiempo breve, lo que luego permite mover los ojos.

Por el contrario, el mecanismo de fijación involuntaria que hace que los ojos "bloqueen" el objeto de atención una vez que se encuentra está controlado por *áreas visuales secundarias en la corteza occipital*, ubicado principalmente anterior a la corteza visual primaria. Cuando esta zona de fijación se destruye bilateralmente en un animal, el animal tiene dificultades para mantener los ojos dirigidos hacia un punto de fijación determinado o puede volverse totalmente incapaz de hacerlo.

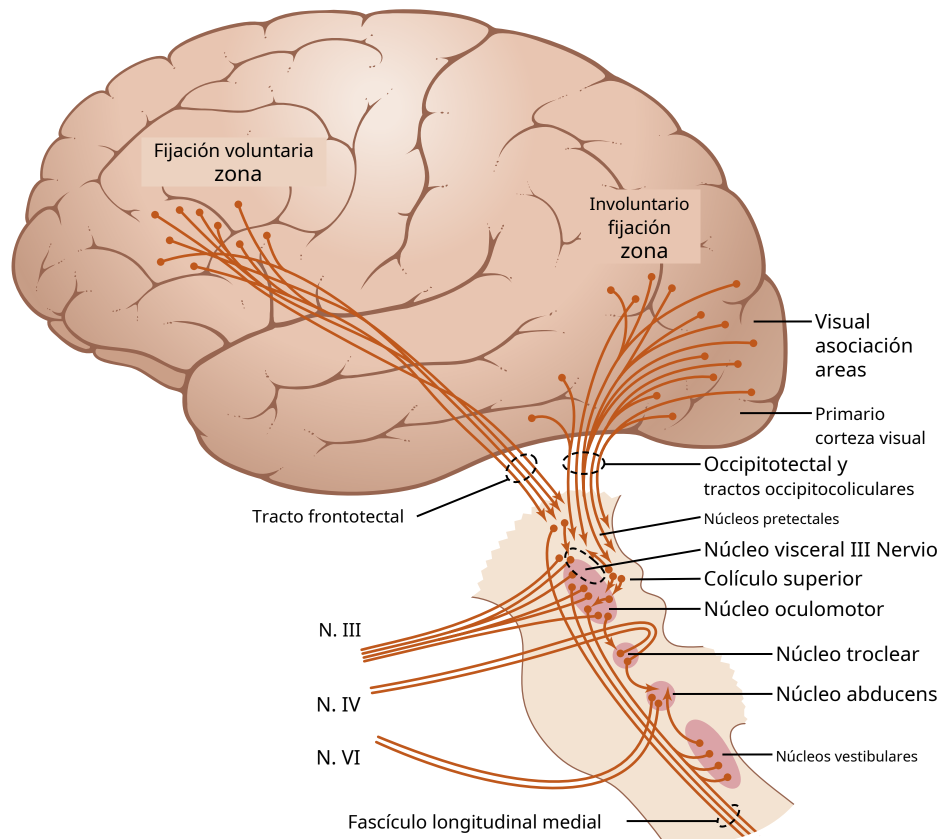


Figura 52-8. Vías neurales para el control del movimiento conjugado de los ojos. N., Nervio.

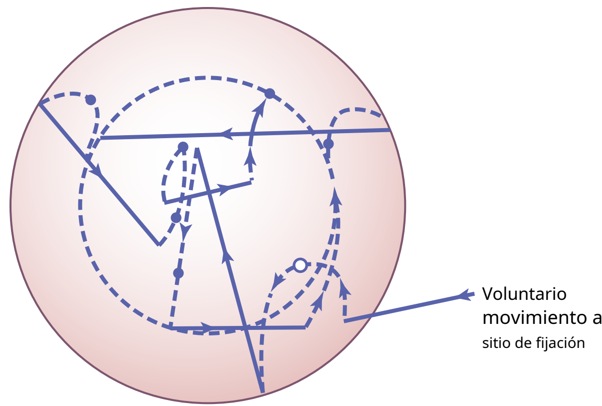


Figura 52-9. Movimientos de un punto de luz en la fóvea, que muestran movimientos oculares repentinos de "parpadeo" que mueven el punto hacia el centro de la fóvea cada vez que se desplaza hacia el borde foveal. los *líneas punteadas* representan movimientos lentos a la deriva, y el *lineas solidas* representan movimientos de parpadeo repentinos. *(Modificado de Whitteridge D: Control central de los movimientos oculares. En: Field J, Magoun HW, Hall VE [eds]: Handbook of Physiology, vol. 2 segundos. 1. Washington, DC: American Physiological Society, 1960.)*

En resumen, los campos oculares corticales occipitales posteriores "involuntarios" automáticamente "bloquean" los ojos en un punto determinado del campo visual y, por lo tanto, evitan el movimiento de la imagen a través de las retinas. Para desbloquear esta fijación visual, las señales voluntarias deben transmitirse desde los campos oculares corticales "voluntarios" ubicados en las cortezas frontales.

Mecanismo de fijación por bloqueo involuntario: función de los colículos superiores. El tipo de fijación de bloqueo involuntario discutido en la sección anterior es el resultado de un mecanismo de retroalimentación negativa que evita que el objeto de atención abandone la porción foveal de la retina. Los ojos normalmente tienen tres tipos de movimientos continuos pero casi imperceptibles: (1) un*temblor continuo* a una velocidad de 30 a 80 ciclos / seg provocada por contracciones sucesivas de las unidades motoras en los músculos oculares; (2) una*deriva lenta* de los globos oculares en una dirección u otra; y (3) repentino*movimientos rápidos* que están controlados por el mecanismo de fijación involuntaria.

Cuando una mancha de luz se fija en la región foveal de la retina, los movimientos trémulos hacen que la mancha se mueva hacia adelante y hacia atrás a un ritmo rápido a través de los conos, y los movimientos de deriva hacen que la mancha se desplace lentamente a través de los conos. Cada vez que la mancha se desplaza hasta el borde de la fóvea, se produce una reacción refleja repentina, que produce un movimiento de golpeteo que aleja la mancha de este borde hacia el centro de la fóvea. Por lo tanto, una respuesta automática mueve la imagen hacia el punto central de visión.

Estos movimientos de deriva y parpadeo se demuestran en **Figura 52-9.**. Las líneas discontinuas muestran el lento desplazamiento a través de la fóvea, y las líneas continuas muestran los movimientos que impiden que la imagen salga de la región foveal. Esta capacidad de fijación involuntaria se pierde principalmente cuando se destruyen los colículos superiores.

Movimiento sacádico de los ojos: un mecanismo de puntos de fijación sucesivos. Cuando una escena visual se mueve continuamente ante los ojos, como cuando una persona viaja en un automóvil, los ojos se fijan en un punto culminante tras otro en el campo visual, saltando de uno a otro a una velocidad de dos a tres saltos por segundo. . Los saltos se llaman*sacadas,* y los movimientos se llaman *Movimientos opticocinéticos.* Los movimientos sacádicos ocurren tan rápidamente que no más del 10% del tiempo total se dedica a mover los ojos, y el 90% del tiempo se asigna a los sitios de fijación. Además, el cerebro suprime la imagen visual durante los movimientos sacádicos, por lo que la persona no es consciente de los movimientos de un punto a otro.

Movimientos sacádicos durante la lectura. Durante el proceso de lectura, una persona suele realizar varios movimientos sacádicos de los ojos para cada línea. En este caso, la escena visual no se mueve más allá de los ojos, sino que los ojos están entrenados para moverse mediante varios movimientos sacádicos sucesivos a través de la escena visual para extraer la información importante. Los movimientos sacádicos similares ocurren cuando una persona observa una pintura, excepto que los movimientos sacádicos ocurren en direcciones ascendentes, laterales, descendentes y anguladas una tras otra desde un punto culminante de la pintura a otro, y así sucesivamente.

Fijación en objetos en movimiento: "Movimiento de persecución". Los ojos también pueden permanecer fijos en un objeto en movimiento, que se llama *movimiento de persecución.* Un mecanismo cortical altamente desarrollado detecta automáticamente el curso del movimiento de un objeto y luego desarrolla rápidamente un curso de movimiento similar para los ojos. Por ejemplo, si un objeto se mueve hacia arriba y hacia abajo en forma de onda a una velocidad de varias veces por segundo, es posible que los ojos al principio no puedan fijarse en él. Sin embargo, después de un segundo más o menos, los ojos comienzan a saltar por medio de movimientos sacádicos en aproximadamente el mismo patrón de movimiento en forma de onda que el del objeto. Luego, después de unos segundos más, los ojos desarrollan movimientos progresivamente más suaves y finalmente siguen el movimiento ondulatorio casi exactamente. Esto representa un alto grado de capacidad computacional subconsciente automática por parte del sistema de búsqueda para controlar los movimientos oculares.

Los colículos superiores son los principales responsables de dirigir los ojos y la cabeza hacia una alteración visual. Incluso después de que la corteza visual ha sido destruida, una alteración visual repentina en un área lateral del campo visual a menudo provoca un giro inmediato de los ojos en esa dirección. Este giro no ocurre si los colículos superiores también han sido destruidos. Para apoyar esta función, los diversos puntos de la retina se representan topográficamente en los colículos superiores de la misma forma que en la corteza visual primaria, aunque con menor precisión. Aun así, los colículos mapean la dirección principal de un destello de luz en un campo retiniano periférico, y las señales secundarias se transmiten a los núcleos oculomotores para girar los ojos. Para ayudar en este movimiento direccional de los ojos, el superior

colliculi también tienen mapas topológicos de sensaciones somáticas del cuerpo y señales acústicas de los oídos.

Las fibras del nervio óptico desde los ojos hasta los colículos, que son responsables de estos rápidos movimientos de giro, son ramas del *fibras M de conducción rápida*, con una rama que va a la corteza visual y la otra a los colículos superiores. Además de hacer que los ojos se vuelvan hacia una alteración visual, las señales se transmiten desde los colículos superiores a través del *fascículo longitudinal medial* a otros niveles del tronco encefálico para provocar que toda la cabeza e incluso todo el cuerpo gire hacia la dirección de la alteración. Otros tipos de alteraciones no visuales, como sonidos fuertes o incluso caricias en el costado del cuerpo, provocan un giro similar de los ojos, la cabeza y el cuerpo, pero solo si los colículos superiores están intactos. Por lo tanto, los colículos superiores desempeñan un papel global en la orientación de los ojos, la cabeza y el cuerpo con respecto a las alteraciones externas, ya sean visuales, auditivas o somáticas.

“FUSIÓN” DE LAS IMÁGENES VISUALES DE LOS DOS OJOS

Para que las percepciones visuales sean más significativas, las imágenes visuales en los dos ojos normalmente *fusible* entre sí en "puntos correspondientes" de las dos retinas. La corteza visual juega un papel importante en la fusión. Anteriormente discutimos que los puntos correspondientes de las dos retinas transmiten señales visuales a diferentes capas neuronales del cuerpo geniculado lateral, y estas señales, a su vez, se transmiten a neuronas paralelas en la corteza visual. Las interacciones ocurren entre estas neuronas corticales para causar*excitación de interferencia* en neuronas específicas cuando las dos imágenes visuales no están "en registro", es decir, no están precisamente "fusionadas". Es de suponer que esta excitación proporciona la señal que se transmite al aparato oculomotor para provocar la convergencia, divergencia o rotación de los ojos de modo que se pueda restablecer la fusión. Una vez que se registran los puntos correspondientes de las dos retinas, desaparece la excitación de las neuronas de "interferencia" específicas en la corteza visual.

Mecanismo neuronal de la estereopsis para juzgar las distancias de los objetos visuales

Debido a que los dos ojos están separados por más de 2 pulgadas, las imágenes de las dos retinas no son exactamente iguales. Es decir, el ojo derecho ve un poco más del lado derecho del objeto y el ojo izquierdo ve un poco más del lado izquierdo; cuanto más cerca esté el objeto, mayor será la disparidad. Por lo tanto, incluso cuando los dos ojos se fusionan entre sí, sigue siendo imposible que todos los puntos correspondientes en las dos imágenes visuales estén exactamente en registro al mismo tiempo. Además, cuanto más cerca esté el objeto de los ojos, menor será el grado de registro. Este grado de no registro proporciona el mecanismo neural para*estereopsis*, un mecanismo importante para juzgar las distancias de objetos visuales de hasta aproximadamente 200 pies (61 metros).

El mecanismo celular neuronal de la estereopsis se basa en el hecho de que algunas de las vías de las fibras desde las retinas hasta la corteza visual se desvían de 1 a 2 grados en cada una. lado de la vía central. Por lo tanto, algunas vías ópticas de los dos ojos están exactamente en registro para objetos a 2 metros de distancia; aún otro conjunto de caminos está registrado para objetos a 25 metros de distancia. Por lo tanto, la distancia está determinada por qué conjunto o conjuntos de vías son excitados por no registro o registro. Este fenómeno se llama*percepción de profundidad*, otro nombre para estereopsis.

Estrabismo: falta de fusión de los ojos

Estrabismo, también llamado *estrabismo* o *bizco*, significa falta de fusión de los ojos en una o más de las coordenadas visuales: horizontal, vertical o rotacional. Los tipos básicos de estrabismo se muestran en**Figura 52-10.**: (1) *estrabismo horizontal*; (2) *estrabismo torsional*; y (3)*estrabismo vertical*. A menudo se producen combinaciones de dos o incluso de los tres tipos diferentes de estrabismo.

El estrabismo a menudo es causado por un "conjunto" anormal del mecanismo de fusión del sistema visual. Es decir, en los primeros esfuerzos de un niño pequeño para fijar los dos ojos en el mismo objeto, uno de los ojos se fija satisfactoriamente mientras que el otro no lo hace, o ambos se fijan satisfactoriamente pero nunca simultáneamente. Pronto, los patrones de movimientos conjugados de los ojos se “establecen” anormalmente en las vías de control neuronal mismas, por lo que los ojos nunca se fusionan.

Supresión de la imagen visual de un ojo reprimido. En algunos pacientes con estrabismo, los ojos se alternan para fijarse en el objeto de atención. En otros pacientes, un ojo solo se usa todo el tiempo, y el otro ojo se reprime y nunca se usa para una visión precisa. La agudeza visual del ojo reprimido se desarrolla solo ligeramente, a veces permanece en 20/400 o menos. Si el ojo dominante se vuelve ciego, la visión en el ojo reprimido puede desarrollarse solo en pequeña medida en los adultos, pero mucho más en los niños pequeños. Esto demuestra que la agudeza visual depende en gran medida del desarrollo adecuado de las conexiones sinápticas del sistema nervioso central desde los ojos. De hecho, incluso anatómicamente, el número de conexiones neuronales disminuye en las áreas de la corteza visual que normalmente recibirían señales del ojo reprimido.

CONTROL AUTONÓMICO DE ALOJAMIENTO Y APERTURA PUPILAR

NERVIOS AUTONOMICOS PARA LOS OJOS

El ojo está inervado por fibras nerviosas parasimpáticas y simpáticas, como se muestra en **Figura 52-11.**. Las fibras preganglionares parasimpáticas surgen en el*Núcleo de Edinger-Westphal*la porción del núcleo visceral del tercer par craneal, y luego pasa en el *tercer nervio* para

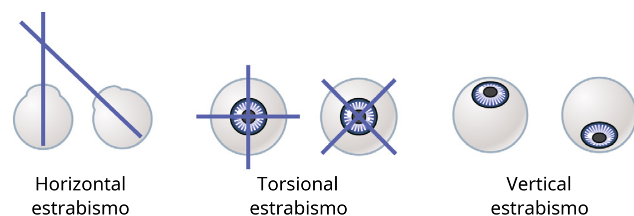


Figura 52-10. Tipos básicos de estrabismo.

Figura 52-11. Inervación autónoma del ojo, mostrando también el arco reflejo del reflejo luminoso. N., Nervio.

los *ganglio ciliar*, que se encuentra inmediatamente detrás del ojo. Allí, las fibras preganglionares hacen sinapsis con neuronas parasimpáticas posganglionares, que a su vez envían fibras a través de*nervios ciliares* en el globo ocular. Estos nervios excitan lo siguiente: (1) el músculo ciliar que controla el enfoque del cristalino del ojo; y (2) el esfínter del iris que contrae la pupila.

La inervación simpática del ojo se origina en el *células córneas intermediolaterales* del primer segmento torácico de la médula espinal. A partir de ahí, las fibras simpáticas entran en la cadena simpática y pasan hacia arriba a la *ganglio cervical superior*, donde hacen sinapsis con neuronas posganglionares. Las fibras simpáticas posganglionares de estas neuronas se extienden a lo largo de las superficies de la arteria carótida y arterias sucesivamente más pequeñas hasta que llegan al ojo. Allí, las fibras simpáticas inervan las fibras radiales del iris, que abren la pupila, así como varios músculos extraoculares del ojo, discutidos posteriormente en relación con el síndrome de Horner.

CONTROL DE ALOJAMIENTO (ENFOQUE DE OJOS)

El mecanismo de acomodación, es decir, el mecanismo que enfoca el sistema de lentes del ojo, es esencial para un alto grado de agudeza visual. La acomodación resulta de la contracción o relajación del músculo ciliar del ojo. La contracción provoca un aumento del poder refractivo de la lente, como se explica en Capítulo 50y la relajación provoca una disminución poder refractivo. ¿Cómo ajusta una persona la acomodación para mantener los ojos enfocados todo el tiempo?

La acomodación de la lente está regulada por un mecanismo de retroalimentación negativa que ajusta automáticamente el poder refractivo de la lente para lograr el mayor grado de agudeza visual. Cuando los ojos se han enfocado en algún objeto lejano y luego deben enfocarse repentinamente en un objeto cercano, la lente generalmente se adapta para una mejor agudeza visual en menos de 1 segundo. Aunque no se comprende completamente el mecanismo de control preciso que provoca este enfoque rápido y preciso del ojo, se conocen las siguientes características.

Primero, cuando los ojos cambian repentinamente la distancia del punto de fijación, la lente cambia su fuerza en la dirección adecuada para lograr un nuevo estado de enfoque en una fracción de segundo. En segundo lugar, diferentes tipos de pistas ayudan a cambiar la intensidad de la lente en la dirección adecuada, de la siguiente manera:

1. *Aberración cromática* parece ser importante. Es decir, los rayos de luz roja se enfocan ligeramente en la parte posterior de los rayos de luz azul porque la lente dobla más los rayos azules que los rojos. Los ojos parecen ser capaces de detectar cuál de estos dos tipos de rayos está mejor enfocado, y esta pista transmite información al mecanismo de acomodación con respecto a si hacer la lente más fuerte o más débil.
2. Cuando los ojos se fijan en un objeto cercano, los ojos deben converger. *Los mecanismos neuronales de convergencia provocan una señal simultánea para fortalecer el cristalino del ojo.*
3. *Debido a que la fóvea se encuentra en una depresión ahuecada que es un poco más profunda que el resto de la retina, la claridad del enfoque en la profundidad de la fóvea es diferente de la claridad del enfoque en los bordes.* Esta diferencia también puede dar pistas sobre de qué manera se debe cambiar la resistencia del lente.
4. *El grado de acomodación de la lente oscila ligeramente.* todo el tiempo a una frecuencia de hasta dos veces por segundo. La imagen visual se vuelve más clara cuando la oscilación de la fuerza de la lente cambia en la dirección apropiada y se vuelve más pobre cuando la fuerza de la lente cambia en la dirección incorrecta. Esto podría dar una pista rápida de la forma en que debe cambiar la fuerza de la lente para proporcionar un enfoque adecuado. Las áreas

corticales del cerebro que controlan la acomodación son muy paralelas a las que controlan los movimientos de fijación de los ojos. El análisis de las señales visuales en las áreas corticales 18 y 19 de Brodmann y la transmisión de señales motoras al músculo ciliar ocurren a través del área pretectal en el tallo cerebral, luego a través del*Núcleo de Edinger-Westphal*y, finalmente, a través de fibras nerviosas parasimpáticas a los ojos.

CONTROL DEL DIÁMETRO PUPILAR

La estimulación de los nervios parasimpáticos también excita el músculo del esfínter pupilar, disminuyendo así la apertura pupilar; este proceso se llama*miosis*. Por el contrario, la estimulación de los nervios simpáticos excita las fibras radiales del iris y provoca una dilatación pupilar, denominada *midriasis*.

Reflejo de luz pupilar. Cuando la luz incide en los ojos, las pupilas se contraen, una reacción llamada *reflejo pupilar a la luz*. La vía neuronal para este reflejo se ilustra con las dos flechas negras superiores en**Figura 52-11.**. Cuando la luz incide en la retina, algunos de los impulsos resultantes pasan de los nervios ópticos a los núcleos pretectales. A partir de aquí, los impulsos secundarios pasan al*Núcleo de Edinger-Westphal* y, finalmente, de vuelta a través de *nervios parasimpáticos* para contraer el esfínter del iris. Por el contrario, en la oscuridad, el reflejo se inhibe, lo que da como resultado la dilatación de la pupila.

La función del reflejo de luz es ayudar al ojo a adaptarse extremadamente rápido a las condiciones cambiantes de luz, como se explica en Capítulo 51. Los límites del diámetro pupilar son aproximadamente 1,5 milímetros en el lado pequeño y 8 milímetros en el lado grande. Por lo tanto, debido a que el brillo de la luz en la retina aumenta con el cuadrado del diámetro pupilar, el rango de adaptación a la luz y la oscuridad que puede provocar el reflejo pupilar es de aproximadamente 30 a 1, es decir, hasta 30 veces el cambio en la cantidad. de luz que entra en el ojo.

Reflejos o reacciones pupilares en el sistema nervioso central enfermedades temáticas. Algunas enfermedades del sistema nervioso central dañan la transmisión nerviosa de señales visuales desde las retinas hasta el núcleo de Edinger-Westphal, bloqueando a veces los reflejos pupilares. Dichos bloqueos pueden ocurrir como resultado de trastornos que incluyen*sífilis del sistema nervioso central, alcoholismo,* y *encefalitis*. El bloqueo suele ocurrir en la región pretectal del tronco encefálico, aunque puede resultar de la destrucción de algunas fibras pequeñas en los nervios ópticos.

Las fibras nerviosas finales en la vía a través del área pretectal hasta el núcleo de Edinger-Westphal son en su mayoría del tipo inhibitorio. Cuando se pierde su efecto inhibidor, el núcleo se vuelve crónicamente activo, lo que hace que las pupilas permanezcan en su mayor parte contraídas, además de su incapacidad para responder a la luz.

Sin embargo, las pupilas pueden contraerse un poco más si el núcleo de Edinger-Westphal se estimula a través de alguna otra vía. Por ejemplo, cuando los ojos se fijan en un objeto cercano, las señales que provocan la acomodación del cristalino y las que provocan la convergencia de los dos ojos provocan al mismo tiempo un leve grado de constricción pupilar. Este fenómeno se llama *reacción pupilar a la acomodación*. Una pupila que no responde a la luz pero responde a la acomodación y también es muy pequeña (un *Pupila de Argyll Robertson*) es un signo diagnóstico importante de una enfermedad del sistema nervioso central como la sífilis.

Síndrome de horner. Los nervios simpáticos del ojo se interrumpen ocasionalmente. La interrupción ocurre con frecuencia en la cadena simpática cervical, lo que causa la condición clínica llamada *Síndrome de horner*. Este síndrome consta de los siguientes efectos:

1. Debido a la interrupción de las fibras nerviosas simpáticas del músculo dilatador pupilar, la pupila permanece constreñida persistentemente a un diámetro menor que la pupila del ojo opuesto.
2. El párpado superior se cae porque normalmente se mantiene en una posición abierta durante las horas de vigilia, en parte por la contracción de las fibras musculares lisas incrustadas en el párpado superior e inervadas por los simpáticos. Por tanto, la destrucción de los nervios simpáticos hace imposible abrir el párpado superior tan ampliamente como normalmente.
3. Los vasos sanguíneos del lado correspondiente de la cara y la cabeza se dilatan de forma persistente.
4. La sudoración (que requiere señales del nervio simpático) no puede ocurrir en el lado de la cara y la cabeza afectados por el síndrome de Horner.

Bibliografía

Baird-Gunning JJD, Lueck CJ: Control central de los movimientos oculares. Curr Opin Neurol 31:90, 2018.

Connor CE, Knierim JJ: Integración de objetos y espacio en la percepción y la memoria. Nat Neurosci 20: 1493, 2017.

Crair MC, Mason CA: Reconectando el ojo al cerebro. J Neurosci 36: 10707, 2016.

Cullen KE, Taube JS: Nuestro sentido de la dirección: avances, controversias y desafíos. Nat Neurosci 20: 1465, 2017.

Handa T, Mikami A: correlatos neuronales de la percepción de la forma definida por el movimiento en las corrientes dorsal y ventral de los primates. Eur J Neurosci 48: 3171, 2018.

Harris KD, Mrsic-Flogel TD: conectividad cortical y codificación sensorial. Nature 503: 51, 2013.

Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M: Generación de ritmos circadianos en el núcleo supraquiasmático. Nat Rev Neurosci 19: 453, 2018.

Hikosaka O, Kim HF, Amita H, et al: Vías directas e indirectas para elegir objetos y acciones. Eur J Neurosci 49: 637, 2019.

Khan AG, Hofer SB: Señales contextuales en la corteza visual. Curr Opin Neurobiol 52: 131, 2018.

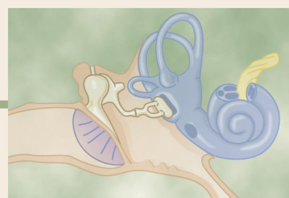
Kornblith S, Tsao DY: Cómo los pensamientos surgen de las vistas: contribuciones inferotemporales y prefrontales a la visión. Curr Opin Neurobiol 46: 208, 2017.

Martinez-Conde S, Otero-Millan J, Macknik SL: El impacto de las microsacadas en la visión: hacia una teoría unificada de la función sacádica. Nat Rev Neurosci 14:83, 2013.

Parker AJ: Percepción de profundidad binocular y corteza cerebral. Nat Rev Neurosci 8: 379, 2007.

Stafford BK, Huberman AD: Integración de señales en el tálamo: las líneas etiquetadas se entrecruzan y se vuelven borrosas. Neuron 93: 717, 2017.

Varadarajan SG, Huberman AD: Montaje y reparación de conexiones ojo-cerebro. Curr Opin Neurobiol 53: 198, 2018.



CAPÍTULO 5 3

UN ITX

El sentido del oído

Este capítulo describe los mecanismos mediante los cuales el oído recibe ondas sonoras, discrimina sus frecuencias y transmite información auditiva al sistema nervioso central, donde se descifra su significado.

MEMBRANA TYMPANIC Y SISTEMA OSICULAR

CONDUCCIÓN DE SONIDO DESDE LA MEMBRANA TYMPANIC A LA COCHLEA

Figura 53-1 muestra el *membrana timpánica* (comúnmente llamado el *tímpano*) y el *huesecillos*, que conducen el sonido desde la membrana timpánica a través del oído medio hasta el *cóclea* (el oído interno). Unido a la membrana timpánica está el*resolver* de El *maleo*. El martillo está ligado al*yunque* por ligamentos diminutos, por lo que siempre que el martillo se mueve, el yunque se mueve con él. El extremo opuesto del yunque se articula con el tallo del*estribo*, y el *placa frontal* del estribo se encuentra contra el *laberinto membranoso* de la cóclea en la apertura de la *ventana ovalada* . El extremo de la punta del mango del martillo está unido al centro de la membrana timpánica, y este punto de unión es constantemente tirado por el*músculo tensor del tímpano*, que mantiene tensada la membrana timpánica. Esta tensión permite vibraciones sonoras en*alguna* porción de la membrana timpánica que se transmitirá a los huesecillos, lo que no ocurriría si la membrana fuera laxa.

Los huesecillos del oído medio están suspendidos por ligamentos de tal manera que el martillo y el yunque combinados actúan como una sola palanca, teniendo su fulcro aproximadamente en el borde de la membrana timpánica.

La articulación del yunque con el estribo hace que el estribo (1) empuje hacia adelante en la ventana oval y

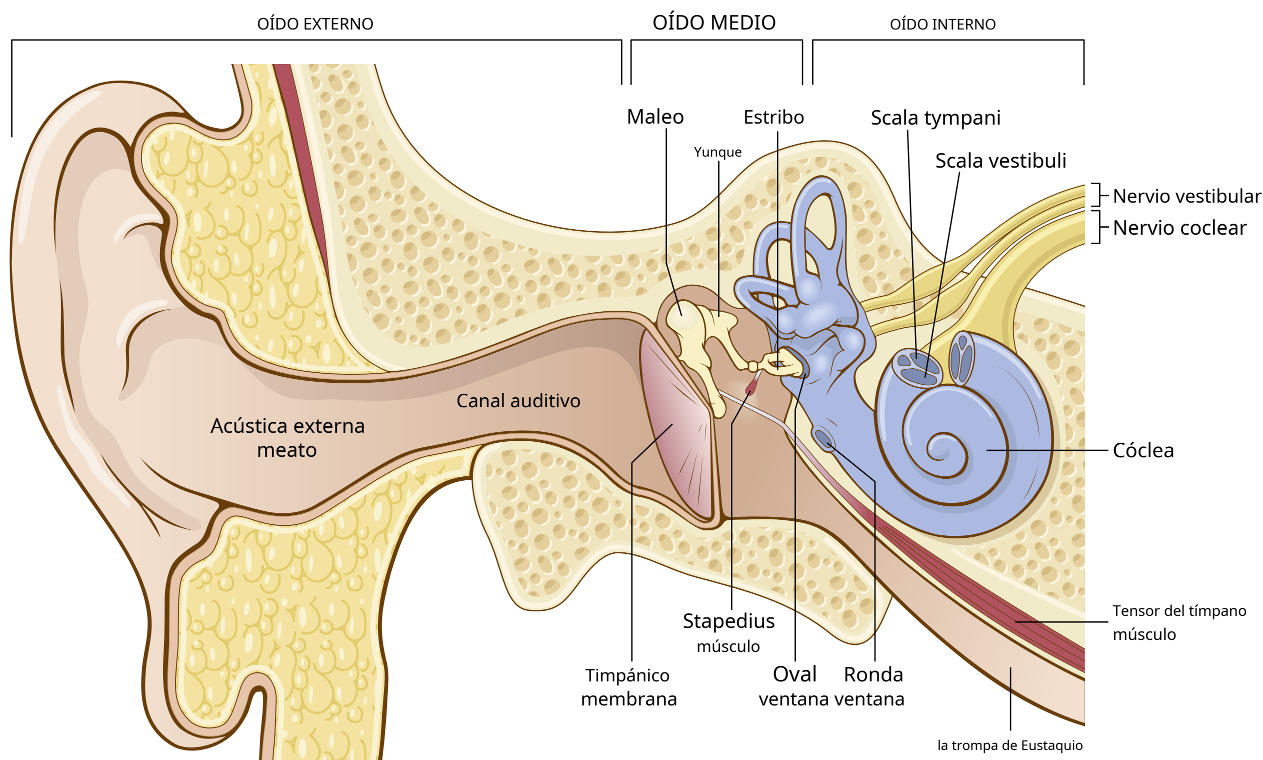


Figura 53-1. El oído externo, la membrana timpánica y el sistema osicular del oído medio y del oído interno.

en el líquido coclear del otro lado de la ventana cada vez que la membrana timpánica se mueve hacia adentro; y (2) tirar del fluido hacia atrás cada vez que el martillo se mueva hacia afuera.

"Adaptación de impedancia" por el sistema osicular. La amplitud de movimiento de la placa frontal del estribo con cada vibración sonora es solo tres cuartos de la amplitud del mango del martillo. Por lo tanto, el sistema de palanca osicular no aumenta la distancia de movimiento del estribo, como se cree comúnmente. En cambio, el sistema en realidad reduce la distancia pero aumenta la*fuerza* de movimiento unas 1,3 veces. Además, el área de la superficie de la membrana timpánica es de aproximadamente 55 milímetros cuadrados, mientras que el área de la superficie del estribo tiene un promedio de 3,2 milímetros cuadrados. Esta diferencia de 17 veces la relación de 1,3 veces del sistema de palanca causa aproximadamente 22 veces más *fuerza total* que se ejerce sobre el líquido de la cóclea como lo ejercen las ondas sonoras contra la membrana timpánica. Debido a que el fluido tiene una inercia mucho mayor que el aire, se necesitan mayores cantidades de fuerza para causar vibración en el fluido. Por lo tanto, la membrana timpánica y el sistema osicular proporcionan *coincidencia de impedancia* entre las ondas sonoras en el aire y las vibraciones sonoras en el fluido de la cóclea. La adaptación de impedancia es aproximadamente del 50% al 75% de la perfección para frecuencias de sonido entre 300 y 3000 ciclos / seg, lo que permite la utilización de la mayor parte de la energía en las ondas de sonido entrantes.

En ausencia del sistema osicular y la membrana timpánica, las ondas sonoras aún pueden viajar directamente a través del aire del oído medio y entrar en la cóclea por la ventana oval. Sin embargo, la sensibilidad para la audición es entonces de 15 a 20 decibeles menos que para la transmisión osicular, lo que equivale a una disminución de un nivel de voz medio a apenas perceptible.

Atenuación del sonido por contracción de los músculos tensor del tímpano y estapedio. Cuando los sonidos fuertes se transmiten a través del sistema osicular y desde allí al sistema nervioso central, se produce un reflejo después de un período de latencia de solo 40 a 80 milisegundos que provoca la contracción del músculo. *músculo estapedio* y, en menor medida, la *músculo tensor del tímpano*. El músculo tensor del tímpano tira del mango del martillo hacia adentro mientras que el músculo estapedio tira del estribo hacia afuera. Estas dos fuerzas se oponen entre sí y, por lo tanto, hacen que todo el sistema osicular desarrolle una mayor rigidez, reduciendo así en gran medida la conducción osicular del sonido de baja frecuencia, principalmente frecuencias por debajo de 1000 ciclos / seg.

Esta *reflejo de atenuación* Puede reducir la intensidad de la transmisión de sonido de baja frecuencia de 30 a 40 decibeles, que es aproximadamente la misma diferencia que entre una voz fuerte y un susurro. Se cree que la función de este mecanismo es doble:*proteger* la cóclea de las vibraciones dañinas causadas por un sonido excesivamente fuerte y *máscara* Sonidos de baja frecuencia en entornos ruidosos. El enmascaramiento generalmente elimina una parte importante del ruido de fondo y permite que una persona se concentre en sonidos por encima de 1000 ciclos / seg, donde se transmite la mayor parte de la información pertinente en la comunicación de voz.

Otra función de los músculos tensor del tímpano y estapedio es disminuir la sensibilidad auditiva de una persona a su propio habla. Este efecto se activa mediante señales nerviosas colaterales transmitidas a estos músculos al mismo tiempo que el cerebro activa el mecanismo de la voz.

TRANSMISIÓN DE SONIDO A TRAVÉS DEL HUESO

Debido a que el oído interno, el *cóclea*, está incrustado en una cavidad ósea en el hueso temporal, llamado el *laberinto óseo*, las vibraciones de todo el cráneo pueden provocar vibraciones de fluidos en la cóclea. Por lo tanto, en condiciones apropiadas, un diapasón o un vibrador electrónico colocado en cualquier protuberancia ósea del cráneo, pero especialmente en la apófisis mastoides cerca de la oreja, hace que la persona escuche el sonido. Sin embargo, la energía disponible incluso con un sonido fuerte en el aire no es suficiente para causar audición a través de la conducción ósea a menos que se aplique al hueso un dispositivo electromecánico especial amplificador de sonido.

CÓCLEA

ANATOMÍA FUNCIONAL DE LA CÓCLEA

La cóclea es un sistema de tubos en espiral, que se muestra en **Figura 53-1** y en sección transversal en **Figura 53-2.**. Consiste en tres tubos enrollados uno al lado del otro: (1) el*scala vestibuli;* (2) el *scala media;* y (3) el *scala tympani.* La scala vestibuli y la scala media están separadas entre sí por *Membrana de Reissner* (también llamado el *membrana vestibular*), se muestra en la **Figura 53-2.**B; el scala tympani y el scala media están separados entre sí por el *membrana basilar*. En la superficie de la membrana basilar se encuentra el*órgano de Corti*, que contiene una serie de células sensibles electromecánicamente, el *Las células de pelo*. Son los órganos terminales receptivos que generan impulsos nerviosos en respuesta a las vibraciones sonoras.

Figura 53-3. Diagramas de las partes funcionales de la cóclea desenrollada para la conducción de vibraciones sonoras. Primero, tenga en cuenta que la membrana de Reissner falta en esta figura. Esta membrana es tan delgada y se mueve tan fácilmente que no obstruye el paso de las vibraciones sonoras desde el scala vestibuli hacia el scala media. Por lo tanto, en lo que respecta a la conducción fluida del sonido, se considera que los vestíbulos scala y scala media son una sola cámara. Como se discutirá más adelante, la membrana de Reissner mantiene un tipo especial de líquido en la escala media que se requiere para el funcionamiento normal de las células ciliadas receptivas al sonido.

Las vibraciones sonoras entran en los vestíbulos de la escala desde la placa frontal del estribo en la ventana oval. La placa frontal cubre esta ventana y está conectada con los bordes de la ventana mediante un ligamento anular suelto para que pueda moverse hacia adentro y hacia afuera con las vibraciones del sonido. El movimiento hacia adentro hace que el líquido se mueva hacia adelante en los vestíbulos de la escala y la escala media, y el movimiento hacia afuera hace que el líquido se mueva hacia atrás.

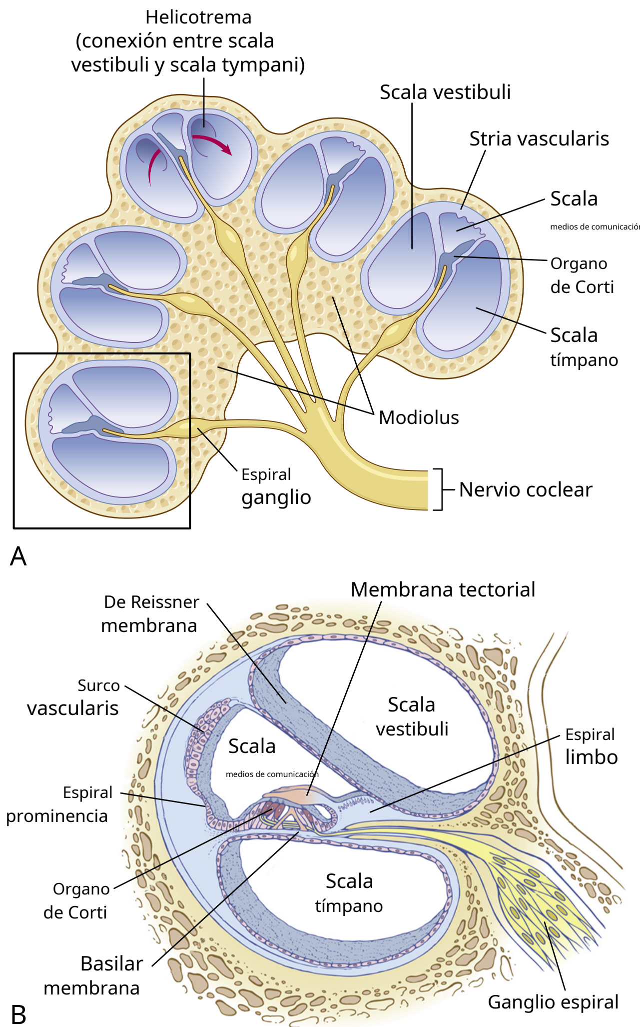


Figura 53-2. La cóclea **(A)** y sección a través de una de las curvas de la cóclea **(B)**.

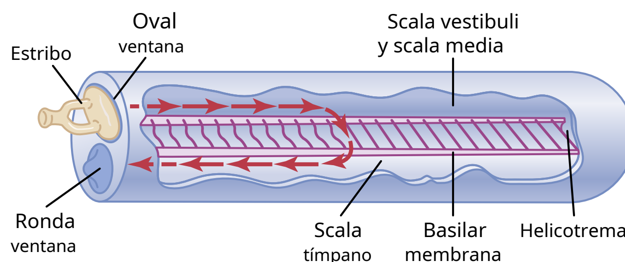


Figura 53-3. Movimiento de líquido en la cóclea después de un empuje hacia adelante del estribo.

Membrana basilar y resonancia en la cóclea. La membrana basilar es una membrana fibrosa que separa la scala media de la scala tympani. Contiene 20.000 a 30.000 *fibras basilares* que se proyectan desde el centro óseo de la cóclea, el *modiolo*, hacia la pared exterior. Estas fibras son estructuras rígidas, elásticas, parecidas a cañas que están fijadas en sus extremos basales en la estructura ósea central de la cóclea (el modiolo) pero no están fijadas en su extremos distales, excepto que los extremos distales están incrustados en la membrana basilar suelta. Debido a que las fibras son rígidas y libres en un extremo, pueden vibrar como las lengüetas de una armónica.

los *longitudes* de las fibras basilares *incrementar* progresivamente, comenzando en la ventana oval y yendo desde la base de la cóclea hasta el ápice, aumentando desde una longitud de aproximadamente 0.04 milímetros cerca de las ventanas ovaladas y redondas a 0.5 milímetros en la punta de la cóclea (el "*helicotrema*"), Un aumento de 12 veces en longitud.

los *diámetros* de las fibras, sin embargo, *disminución* desde la ventana oval hasta el helicotrema, por lo que su rigidez general disminuye más de 100 veces. Como resultado, las fibras cortas y rígidas cerca de la ventana oval de la cóclea vibran mejor a una frecuencia muy alta, mientras que las fibras largas y flexibles cerca de la punta de la cóclea vibran mejor a una frecuencia baja.

Por lo tanto, *resonancia de alta frecuencia* de la membrana basilar ocurre cerca de la base, donde las ondas sonoras ingresan a la cóclea a través de la ventana oval. Sin embargo, *resonancia de baja frecuencia* Ocurre cerca del helicotrema, principalmente debido a las fibras menos rígidas, pero también debido al aumento de la "carga" con masas adicionales de líquido que deben vibrar a lo largo de los túbulos cocleares.

TRANSMISIÓN DE ONDAS SONORAS EN LA COCHLEA: "ONDA VIAJERA"

Cuando el pie del estribo se mueve hacia adentro contra el *oval* ventana, la *ronda* la ventana debe abultarse hacia afuera porque la cóclea está delimitada por todos lados por paredes óseas. El efecto inicial de una onda de sonido que entra por la ventana oval es hacer que la membrana basilar en la base de la cóclea se doble en la dirección de la ventana redonda. Sin embargo, la tensión elástica que se acumula en las fibras basilares cuando se doblan hacia la ventana redonda inicia una onda de fluido que "viaja" a lo largo de la membrana basilar hacia el helicotrema.**Figura 53-4.*A*** muestra el movimiento de una onda de alta frecuencia por la membrana basilar, **Figura 53-4.*B*** muestra una onda de frecuencia media, y **Figura 53-4.*C*** muestra una onda de muy baja frecuencia. El movimiento de la onda a lo largo de la membrana basilar es comparable al movimiento de una onda de presión a lo largo de las paredes arteriales, discutido enCapítulo 15; también es comparable a una ola que viaja a lo largo de la superficie de un estanque.

Patrones de vibración de la membrana basilar para diferentes frecuencias de sonido. Nota en **Figura 53-4.** los diferentes patrones de transmisión de ondas sonoras de diferentes frecuencias. Cada onda es relativamente débil al principio, pero se vuelve fuerte cuando alcanza la porción de la membrana basilar que tiene una frecuencia de resonancia natural igual a la respectiva frecuencia de sonido. En este punto, la membrana basilar puede vibrar hacia adelante y hacia atrás con tanta facilidad que la energía de la onda se disipa. En consecuencia, la onda muere en este punto y no recorre la distancia restante a lo largo de la membrana basilar.

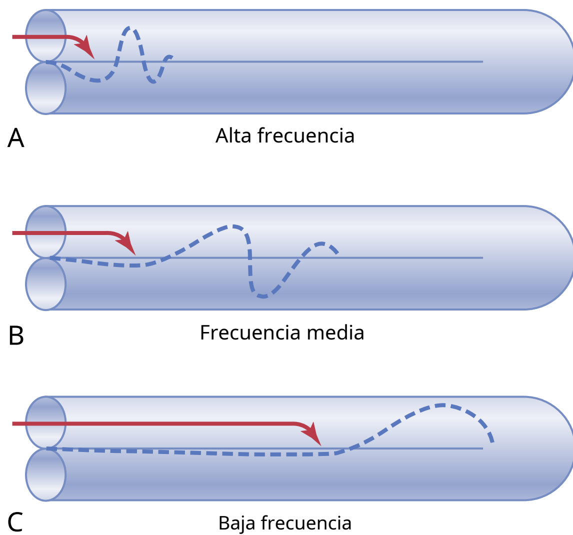


Figura 53-4. "Ondas viajeras "a lo largo de la membrana basilar para **(A)**, medio- **(B)**y baja frecuencia **(C)** sonidos.

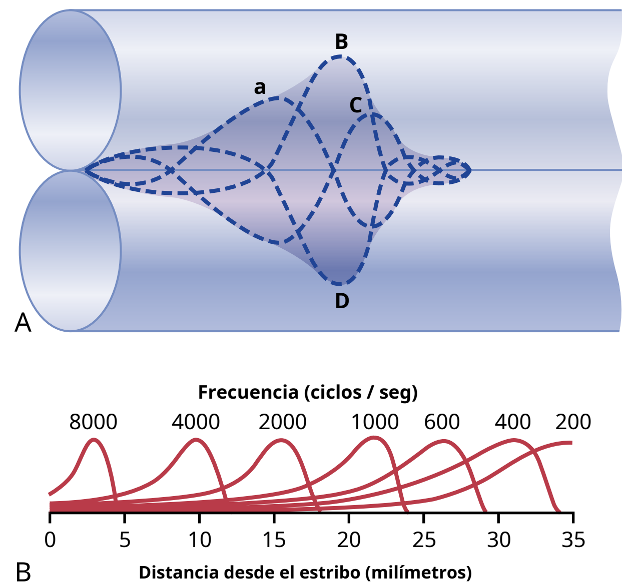


Figura 53-5. A,Patrón de amplitud de vibración de la membrana basilar para un sonido de frecuencia media (a – d). **B,** Patrones de amplitud para sonidos de frecuencias entre 200 y 8000 ciclos / seg, mostrando los puntos de máxima amplitud en la membrana basilar para las diferentes frecuencias.

Por lo tanto, una onda de sonido de alta frecuencia viaja solo una corta distancia a lo largo de la membrana basilar antes de alcanzar su punto de resonancia y muere, una onda de sonido de frecuencia media viaja aproximadamente a la mitad y luego muere, y una onda de sonido de muy baja frecuencia recorre toda la distancia a lo largo de la membrana.

Otra característica de la onda viajera es que viaja rápidamente a lo largo de la porción inicial de la membrana basilar, pero se vuelve progresivamente más lenta a medida que avanza hacia la cóclea. La causa de esta diferencia es el alto coeficiente de elasticidad de las fibras basilares cerca de la ventana oval y un coeficiente que disminuye progresivamente más a lo largo de la membrana. Esta rápida transmisión inicial de la onda permite que los sonidos de alta frecuencia viajen lo suficiente dentro de la cóclea para extenderse y separarse unos de otros en la membrana basilar. Sin esta rápida transmisión inicial, todas las ondas de alta frecuencia se agruparían dentro del primer milímetro más o menos de la membrana basilar, y su las frecuencias no se pueden discriminar.

Patrón de amplitud de vibración de los Basilar Membrana. Las curvas discontinuas de **Figura 53-5.*A*** mostrar la posición de una onda de sonido en la membrana basilar cuando el estribo está (a) completamente hacia adentro, (b) se ha movido de regreso al punto neutral, (c) está completamente hacia afuera, y (d) se ha movido de nuevo al punto neutral pero se está moviendo hacia adentro. El área sombreada alrededor de estas diferentes ondas muestra el grado de vibración de la membrana basilar durante un ciclo vibratorio completo. Este es el*patrón de amplitud de vibración* de la membrana basilar para esta frecuencia de sonido en particular.

Figura 53-5.*B* muestra los patrones de amplitud de vibración para diferentes frecuencias, lo que demuestra que la amplitud máxima para el sonido a 8000 ciclos / seg se produce cerca de la base de la cóclea, mientras que para frecuencias inferiores a 200 ciclos / seg se encuentra en la punta del basilar. membrana cerca del helicotrema, la diminuta apertura mediante el cual la scala tympani y la scala vestibuli se comunican (**Figura 53-2.**).

El método principal por el cual las frecuencias de sonido se discriminan entre sí se basa en el "lugar" de máxima estimulación de las fibras nerviosas del órgano de Corti que se encuentra en la membrana basilar, como se explica en la siguiente sección.

FUNCIÓN DEL ÓRGANO DE CORTI

El órgano de Corti, mostrado en **Figura 53-2.** y **Figura 53-6.**, es el órgano receptor que genera impulsos nerviosos en respuesta a la vibración de la membrana basilar. Tenga en cuenta que el órgano de Corti se encuentra en la superficie de las fibras basilares y la membrana basilar. Los receptores sensoriales reales en el órgano de Corti son dos tipos especializados de células nerviosas llamadas *Las células de pelo*—Una sola fila de *interno* (o "interior") *Las células de pelo*, que suman alrededor de 3500 y miden alrededor de 12 micrómetros de diámetro, y tres o cuatro filas de *externo* (o "exterior") *Las células de pelo*, que suman alrededor de 12.000 y tienen diámetros de sólo alrededor de 8 micrómetros. Las bases y los lados de las células ciliadas hacen sinapsis con una red de terminaciones nerviosas cocleares. Entre el 90% y el 95% de estas terminaciones terminan en las células ciliadas internas, destacando su especial importancia para la detección del sonido.

Las fibras nerviosas estimuladas por las células ciliadas conducen a la *ganglio espiral de Corti*, que se encuentra en el modiolo (centro) de la cóclea. Las células neuronales del ganglio espiral envían axones (un total de unos 30.000) al*nervio coclear* y luego en el sistema nervioso central a nivel de la médula superior. La relación del órgano de Corti con el ganglio espiral y el nervio coclear se muestra en **Figura 53-2.**.

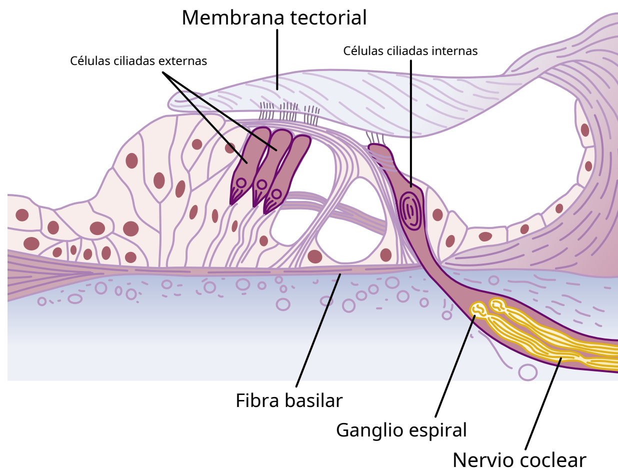


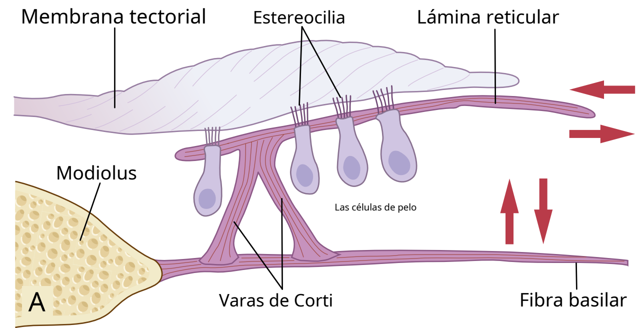
Figura 53-6. El órgano de Corti, mostrando especialmente las células ciliadas y la membrana tectorial presionando contra los pelos salientes.

Excitación de las células ciliadas. Nota en **Figura 53-6.** esos diminutos pelos, o *estereocilia*, se proyectan hacia arriba desde las células ciliadas y se tocan o se incrustan en la capa de gel de la superficie del *membrana tectorial*, que se encuentra por encima de los estereocilios en el scala media. Estas células ciliadas son similares a las células ciliadas que se encuentran en la mácula y cresta ampullaris del aparato vestibular, discutidas enCapítulo 56. La flexión de los pelos en una dirección despolariza las células ciliadas y la flexión en la dirección opuesta las hiperpolariza. Esto, a su vez, excita las fibras del nervio auditivo que hacen sinapsis con sus bases.

Figura 53-7.*A* muestra el mecanismo por el cual la vibración de la membrana basilar excita las terminaciones del cabello. Los extremos externos de las células ciliadas se fijan firmemente en una estructura rígida compuesta por una placa plana, llamada*lámina reticular*, apoyado por triangular *varillas de Corti*, que se adhieren firmemente a las fibras basilares. Las fibras basilares, las varillas de Corti y la lámina reticular se mueven como una unidad rígida.

El movimiento ascendente de la fibra basilar balancea la lámina reticular hacia arriba y *interior* hacia el modiolo. Luego, cuando la membrana basilar se mueve hacia abajo, la lámina reticular se balancea hacia abajo y*exterior*. El movimiento hacia adentro y hacia afuera hace que los pelos de las células ciliadas se muevan hacia adelante y hacia atrás contra la membrana tectorial. Por lo tanto, las células ciliadas se excitan cada vez que vibra la membrana basilar.

Las señales auditivas son transmitidas principalmente por las células ciliadas internas. Aunque hay de tres a cuatro veces más células ciliadas externas que células ciliadas internas, alrededor del 90% de las fibras nerviosas auditivas son estimuladas por las células internas en lugar de por las externas. No obstante, si las células externas se dañan mientras que las internas permanecen completamente funcionales, se produce una gran cantidad de pérdida auditiva. Por lo tanto, se ha propuesto que las células ciliadas externas controlan de alguna manera la sensibilidad de las células ciliadas internas a diferentes tonos de sonido, un fenómeno llamado "*Afinación*"Del sistema receptor. En apoyo de este concepto, un gran número de fibras nerviosas retrógradas pasan desde el tronco encefálico hasta el



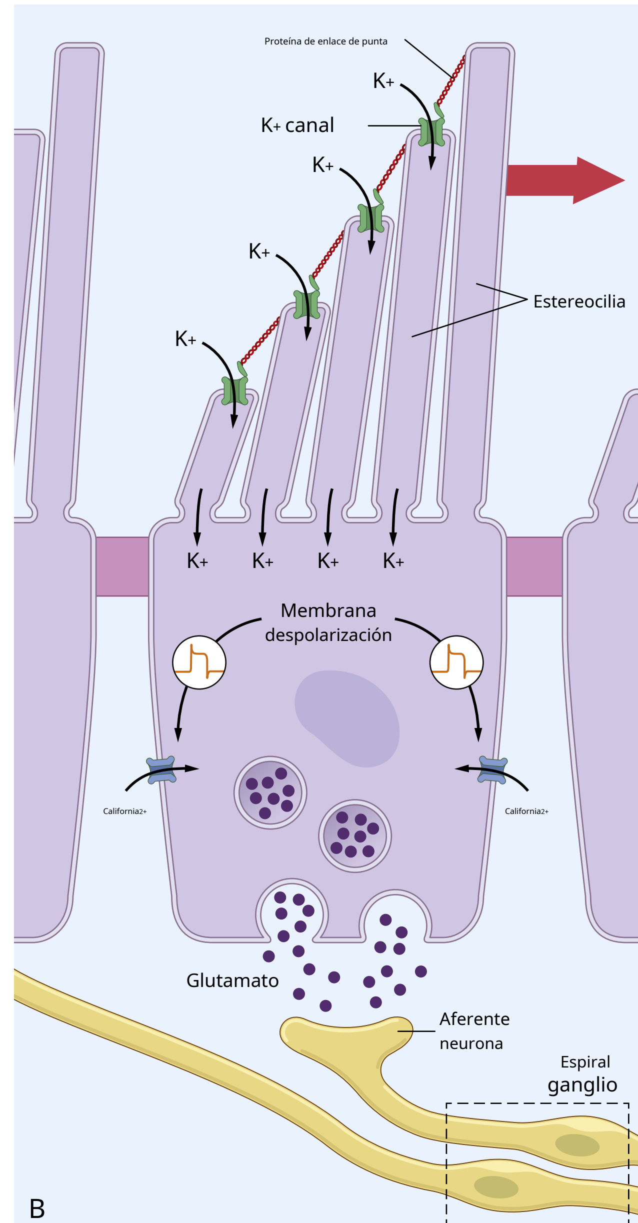


Figura 53-7. A,Estimulación de las células ciliadas mediante el movimiento de vaivén de los pelos que se proyectan en el recubrimiento de gel de la membrana tectorial.
B, Transducción de energía mecánica en señales neuronales por parte de las células ciliadas. Cuando los estereocilios se doblan en la dirección de los más largos, K^+ los canales se abren, lo que provoca la despolarización, que a su vez abre el Ca dependiente de voltaje^{2+} canales. La afluencia de Ca^{2+} aumenta la despolarización y provoca la liberación del transmisor excitador glutamato, que despolariza el nervio sensorial.

Cerca de las células ciliadas externas. La estimulación de estas fibras nerviosas puede provocar un acortamiento de las células ciliadas externas y posiblemente también cambiar su grado de rigidez. Estos efectos sugieren un mecanismo nervioso retrógrado para el control de la sensibilidad del oído a diferentes tonos de sonido, activados a través de las células ciliadas externas.

Potenciales de receptores de células ciliadas y excitación de fibras nerviosas auditivas. Los estereocilios (es decir, los "pelos" que sobresalen de los extremos de las células ciliadas) son estructuras rígidas porque cada uno tiene una estructura rígida de proteínas. Cada célula pilosa tiene alrededor de 100 estereocilios en su borde apical. Estos estereocilios se vuelven progresivamente más largos en el lado de la célula pilosa alejado del modiolo. Las partes superiores de los estereocilios más cortos están unidas por finos filamentos a los lados posteriores de sus estereocilios más largos adyacentes. Por lo tanto, siempre que los cilios se doblan en la dirección de los más largos, las puntas de los estereocilios más pequeños se tiran hacia afuera de la superficie de la célula pilosa. Esto provoca una transducción mecánica que abre de 200 a 300 canales conductores de cationes, lo que permite el movimiento rápido de iones de potasio cargados positivamente desde el fluido escalamedia circundante hacia los estereocilios.
Figura 53-7.*B*). La despolarización abre canales de calcio sensibles al voltaje y provoca la entrada de iones de calcio, lo que aumenta la despolarización. La repolarización de las células ciliadas se produce principalmente por la salida de iones de potasio a través de los canales de potasio sensibles a los iones de calcio.

Así, cuando las fibras basilares se curvan hacia los vestíbulos de la escala, las células ciliadas se despolarizan y en sentido opuesto se hiperpolarizan, generando así un potencial receptor alterno de células ciliadas que, a su vez, estimula las terminaciones del nervio coclear que hacen sinapsis con las bases de las células ciliadas. Las células de pelo. Se cree que las células ciliadas liberan el neurotransmisor glutamato de acción rápida en estas sinapsis durante la despolarización.

Potencial endococlear. Para explicar aún más completamente los potenciales eléctricos generados por las células ciliadas, necesitamos explicar otro fenómeno eléctrico llamado *potencial endococlear*. El scalamedia está lleno de un líquido llamado *endolinfa*, en contraposición a la *perilinfa* presente en la scala vestibuli y scala tympani. La scala vestibuli y la scala tympani se comunican directamente con el espacio subaracnoideo alrededor del cerebro, por lo que la perilinfa es casi idéntica al líquido cefalorraquídeo. Por el contrario, la endolinfa que llena la escala media es un fluido completamente diferente secretado por el *estría vascular*, un área muy vascularizada en la pared exterior de la scala media. La endolinfa contiene una alta concentración de potasio y una baja concentración de sodio, que es exactamente opuesta al contenido de perilinfa.

Existe un potencial eléctrico de aproximadamente +80 milivoltios todo el tiempo entre la endolinfa y la perilinfa, con positividad dentro de la escala media y negatividad en el exterior. Esto se llama*potencial endococlear*, y se genera por la secreción continua de iones potasio positivos en la escala media por la estría vascular.

La importancia del potencial endococlear es que la parte superior de las células ciliadas se proyecta a través de la lámina reticular y está bañada por la endolinfa del scalamedia, mientras que la perilinfa baña la parte inferior del cuerpo de las células ciliadas. Además, las células ciliadas tienen un potencial intracelular negativo de -70 milivoltios con respecto a la perilinfa pero de -150 milivoltios con respecto a la endolinfa en sus superficies superiores, donde los pelos se proyectan a través de la lámina reticular hacia la endolinfa. Se cree que este alto potencial eléctrico en las puntas de los estereocilios sensibiliza a la célula en una cantidad adicional, aumentando así su capacidad para responder al más mínimo sonido.

DETERMINACIÓN DE SONIDO FRECUENCIA: EL PRINCIPIO DEL "LUGAR"

De las discusiones anteriores en este capítulo, es evidente que los sonidos de baja frecuencia causan la activación máxima de la membrana basilar cerca del vértice de la cóclea, y los sonidos de alta frecuencia activan la membrana basilar cerca de la base de la cóclea. Los sonidos de frecuencia intermedia activan la membrana a distancias intermedias entre los dos extremos. Además, existe una organización espacial de las fibras nerviosas en la vía coclear, desde la cóclea hasta la corteza cerebral. El registro de señales en los tractos auditivos del tronco cerebral y en los campos receptivos auditivos de la corteza cerebral muestra que las neuronas cerebrales específicas se activan mediante frecuencias de sonido específicas. por lo tanto, el*importante* El método utilizado por el sistema nervioso para detectar diferentes frecuencias de sonido es determinar las posiciones a lo largo de la membrana basilar que son más estimuladas, llamadas *principio de lugar* para la determinación de la frecuencia del sonido.

Refiriéndose de nuevo a **Figura 53-5.**, se puede ver que el El extremo distal de la membrana basilar en el helicotrema es estimulado por todas las frecuencias de sonido por debajo de 200 ciclos / seg. Por lo tanto, ha sido difícil entender a partir del principio del lugar cómo se puede diferenciar entre frecuencias de sonido bajas en el rango de 200 a 20 ciclos / seg. Se ha postulado que estas bajas frecuencias son discriminadas principalmente por las llamadas*voleo* o *principio de frecuencia*. Es decir, los sonidos de baja frecuencia, de 20 a 1500 a 2000 ciclos / seg, pueden provocar descargas de impulsos nerviosos sincronizados a las mismas frecuencias, y estas descargas son transmitidas por el nervio coclear hacia los núcleos cocleares del cerebro. Se sugiere además que los núcleos cocleares pueden distinguir las diferentes frecuencias de las descargas. De hecho, la destrucción de toda la mitad apical de la cóclea, que destruye la membrana basilar donde normalmente se detectan todos los sonidos de baja frecuencia, no elimina totalmente la discriminación de los sonidos de baja frecuencia.

DETERMINACIÓN DE SONORIDAD

La sonoridad está determinada por el sistema auditivo de al menos tres formas.

Primero, a medida que el sonido se vuelve más fuerte, la amplitud de vibración de la membrana basilar y las células ciliadas también aumenta, de modo que las células ciliadas excitan las terminaciones nerviosas a un ritmo más rápido.

En segundo lugar, a medida que aumenta la amplitud de la vibración, se estimulan más y más células ciliadas en los bordes de la porción resonante de la membrana basilar, lo que provoca *suma espacial* de los impulsos, es decir, la transmisión a través de muchas fibras nerviosas en lugar de solo a través de unas pocas.

En tercer lugar, las células ciliadas externas no se estimulan significativamente hasta que la vibración de la membrana basilar alcanza una intensidad alta y la estimulación de estas células presumiblemente advierte al sistema nervioso que el sonido es fuerte.

Detección de cambios en la sonoridad: la ley de potencia. Como se señaló en Capítulo 47, una persona interpreta los cambios en la intensidad de los estímulos sensoriales aproximadamente en proporción a una función de potencia inversa de la intensidad real. En el caso del sonido, la sensación interpretada cambia aproximadamente en proporción a la raíz cúbica de la intensidad del sonido real. Para expresar este concepto de otra manera, el oído puede discriminar las diferencias en la intensidad del sonido desde el susurro más suave hasta el ruido más fuerte posible, lo que representa un *aproximadamente 1 billón de veces* aumento de la energía del sonido o aumento de 1 millón de veces en la amplitud del movimiento de la membrana basilar. Sin embargo, el oído interpreta esta gran diferencia en el nivel de sonido como un cambio de aproximadamente 10,000 veces. Por lo tanto, la escala de intensidad se "comprime" en gran medida por los mecanismos de percepción del sonido del sistema auditivo, lo que permite a una persona interpretar las diferencias en las intensidades del sonido en un rango mucho más amplio de lo que sería posible si no fuera por la compresión de la escala de intensidad.

Unidad de decibelios. Debido a los cambios extremos en las intensidades del sonido que el oído puede detectar y discriminar, las intensidades del sonido generalmente se expresan en términos del logaritmo de sus intensidades reales. Un aumento de 10 veces en la energía del sonido se llama 1 *bel*, y 0,1 bel se llama 1 *decibel*. Un decibel representa un aumento real de la energía sonora de 1,26 veces.

Otra razón para usar el sistema de decibelios para expresar cambios en el volumen es que en el rango de intensidad del sonido habitual para la comunicación, los oídos apenas pueden distinguir aproximadamente un decibelio. *cambio* en intensidad de sonido.

Umbral por Audiencia Sonido a Diferente Frecuencias. Figura 53-8. muestra los umbrales de presión en los que los sonidos de diferentes frecuencias apenas pueden ser escuchados por el oído. Esta figura demuestra que se puede escuchar un sonido de 3.000 ciclos / seg incluso cuando su intensidad es tan baja como 70 decibeles por debajo de 1 dina / cm^2 nivel de presión sonora, que es un microvatio diez millonésimo por centímetro cuadrado. Por el contrario, un sonido de 100 ciclos / seg se puede detectar solo si su intensidad es 10,000 veces mayor que esta.

Rango de frecuencia de audición. Las frecuencias de sonido que puede escuchar una persona joven están entre 20 y 20.000 ciclos / seg. Sin embargo, refiriéndose nuevamente a **Figura 53-8.**, vemos que el rango de sonido depende en gran medida de la sonoridad. Si el volumen es de 60 decibeles por debajo de 1 dina / cm^2

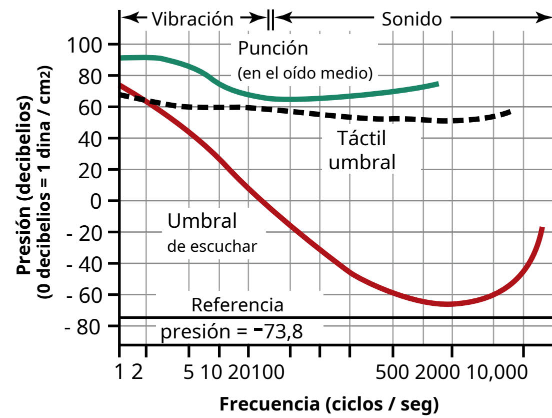


Figura 53-8. Relación del umbral de audición y de percepción somestética (pinchazos y umbral táctil) con el nivel de energía sonora en cada frecuencia sonora.

nivel de presión sonora, el rango de sonido es de 500 a 5000 ciclos / seg; solo con sonidos intensos se puede lograr el rango completo de 20 a 20,000 ciclos. En la vejez, este rango de frecuencia suele acortarse a 50 a 8 000 ciclos / seg o menos, como se analiza más adelante en este capítulo.

MECANISMOS AUDITIVOS CENTRALES

VÍAS NERVIOSAS AUDITIVAS

Figura 53-9. muestra las principales vías auditivas. Fibras nerviosas del *ganglio espiral de Corti* introducir el *dorsal* y *núcleos cocleares ventrales* ubicado en la parte superior de la médula. En este punto, todas las fibras hacen sinapsis y las neuronas secundarias pasan principalmente al lado opuesto del tallo cerebral para terminar en el *núcleo olivar superior*. Algunas fibras de segundo orden también pasan al núcleo olivar superior del mismo lado.

Desde el núcleo olivar superior, la vía auditiva pasa hacia arriba a través del *lemnisco lateral*. Algunas de las fibras terminan en el *núcleo del lemnisco lateral*, pero muchas fibras pasan por alto este núcleo y viajan hasta el colículo inferior, donde todas o casi todas las fibras auditivas hacen sinapsis. A partir de ahí, el camino pasa a la *núcleo geniculado medial*, donde todas las fibras hacen sinapsis. Finalmente, el camino procede a través de *radiación auditiva* al *corteza auditiva*, localizada principalmente en la circunvolución superior del lóbulo temporal.

Cabe señalar varios puntos importantes. Primero, las señales de ambos oídos se transmiten a través de las vías de ambos lados del cerebro, con preponderancia de transmisión en la vía contralateral. En al menos tres lugares del tronco encefálico, se produce un cruce entre las dos vías: (1) en el cuerpo trapezoide; (2) en la comisura entre los dos núcleos de los lemniscos laterales; y (3) en la comisura que conecta los dos colículos inferiores.

En segundo lugar, muchas fibras colaterales de los tractos auditivos pasan directamente al *sistema de activación reticular del tronco encefálico*. Este sistema se proyecta de manera difusa hacia arriba en el tronco encefálico y hacia abajo en la médula espinal y

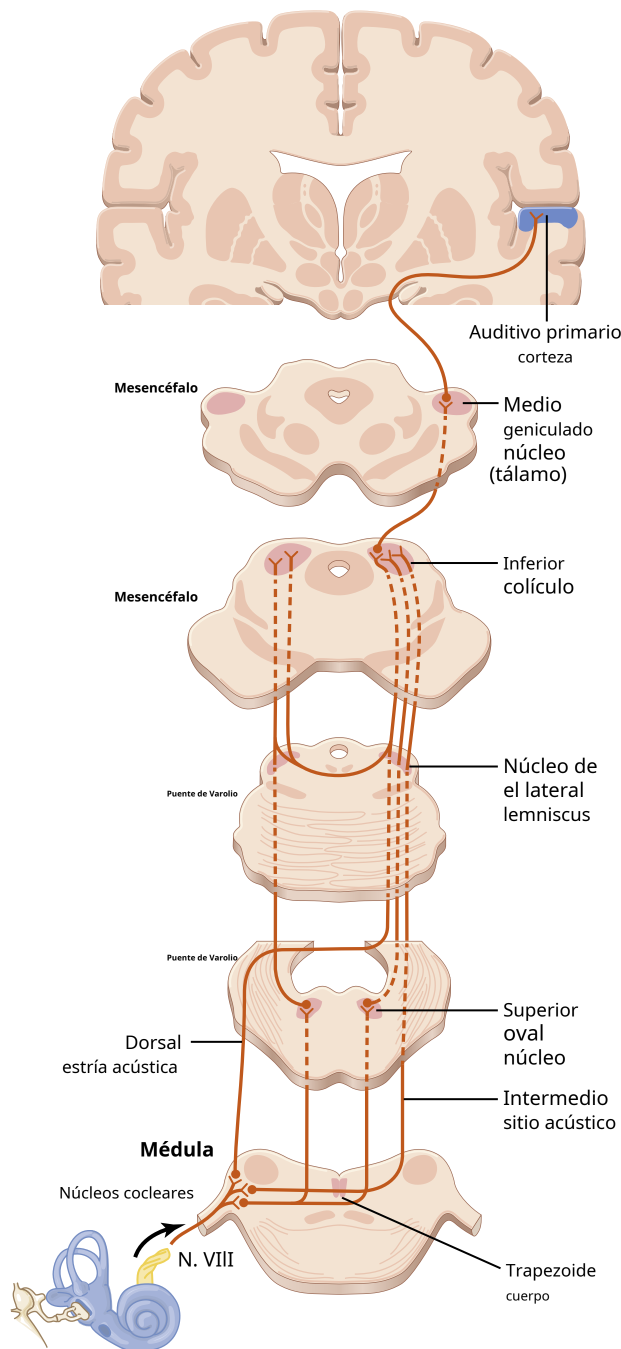


Figura 53-9. Vías nerviosas auditivas. N., Nervio.

Activa todo el sistema nervioso en respuesta a sonidos fuertes. Otras garantías van al *vermis del cerebelo*, que también se activa instantáneamente en caso de un ruido repentino.

En tercer lugar, se mantiene un alto grado de orientación espacial en los tractos de fibras desde la cóclea hasta la corteza. De hecho, hay *tres patrones espaciales* para la terminación de las diferentes frecuencias de sonido en los núcleos cocleares, *dos patrones* en los colículos inferiores, *un patrón preciso* para frecuencias de sonido discretas en la corteza auditiva, y *al menos otros cinco patrones menos precisos* en la corteza auditiva y las áreas de asociación auditiva.

Tasas de disparo a diferentes niveles del auditivo

Caminos. Las fibras nerviosas individuales que ingresan a los núcleos cocleares desde el nervio auditivo pueden dispararse a velocidades de hasta al menos 1000 / s, y la frecuencia está determinada principalmente por el volumen del sonido. A frecuencias de sonido de hasta 2000 a 4000 ciclos / seg, los impulsos del nervio auditivo a menudo están sincronizados con las ondas sonoras, pero no necesariamente ocurren con cada onda.

En los tractos auditivos del tronco encefálico, el disparo ya no está sincronizado con la frecuencia del sonido, excepto en frecuencias de sonido por debajo de 200 ciclos / seg. Por encima del nivel de los colículos inferiores, incluso esta sincronización se pierde principalmente. Estos hallazgos demuestran que las señales de sonido no se transmiten sin cambios directamente desde el oído a los niveles superiores del cerebro; en su lugar, la información de las señales sonoras comienza a diseccionarse del tráfico de impulsos a niveles tan bajos como los núcleos cocleares. Más adelante tendremos más que decir sobre este tema, especialmente en relación con la percepción de la dirección de donde proviene el sonido.

FUNCIÓN DE LA CORTEZA CEREBRAL EN LA AUDICIÓN

El área de proyección de señales auditivas a la corteza cerebral se muestra en **Figura 53-10.**, lo que demuestra que la corteza auditiva se encuentra principalmente en el *plano supratemporal de la circunvolución temporal superior* pero también se extiende a la *lado lateral del lóbulo temporal*, sobre gran parte del *corteza insular*, e incluso en la parte lateral de la *opérculo parietal*.

Se muestran dos subdivisiones separadas en **Figura 53-10.** -los *corteza auditiva primaria* y el *corteza de asociación auditiva* (también llamado el *corteza auditiva secundaria*). La corteza auditiva primaria se excita directamente por proyecciones del cuerpo geniculado medial, mientras que las áreas de asociación auditiva se excitan en forma secundaria por impulsos de la corteza auditiva primaria, así como por algunas proyecciones de áreas de asociación talámica adyacentes al cuerpo geniculado medial.

Percepción de la frecuencia del sonido en la corteza auditiva primaria. Al menos seis *mapas tonotópicos* se han descrito en la corteza auditiva primaria y las áreas de asociación auditiva. En cada uno de estos mapas, los sonidos de alta frecuencia excitan a las neuronas en un extremo del mapa, mientras que los sonidos de baja frecuencia excitan a las neuronas en el extremo opuesto. En la mayoría de los mapas, los sonidos de baja frecuencia se encuentran en la parte anterior, como se muestra en **Figura 53-10.**, y los sonidos de alta frecuencia se ubican posteriormente. Esta configuración no es válida para todos los mapas.

¿Por qué la corteza auditiva tiene tantos mapas tonotópicos diferentes? La respuesta, presumiblemente, es que cada una de las áreas separadas disecciona alguna característica específica de los sonidos. Por ejemplo, uno de los grandes mapas de la corteza auditiva primaria casi con certeza discrimina las frecuencias del sonido y le da a la persona la sensación psíquica de los tonos del sonido. Probablemente se utilice otro mapa para detectar la dirección de donde proviene el sonido. Otras áreas de la corteza auditiva detectan cualidades especiales, como la

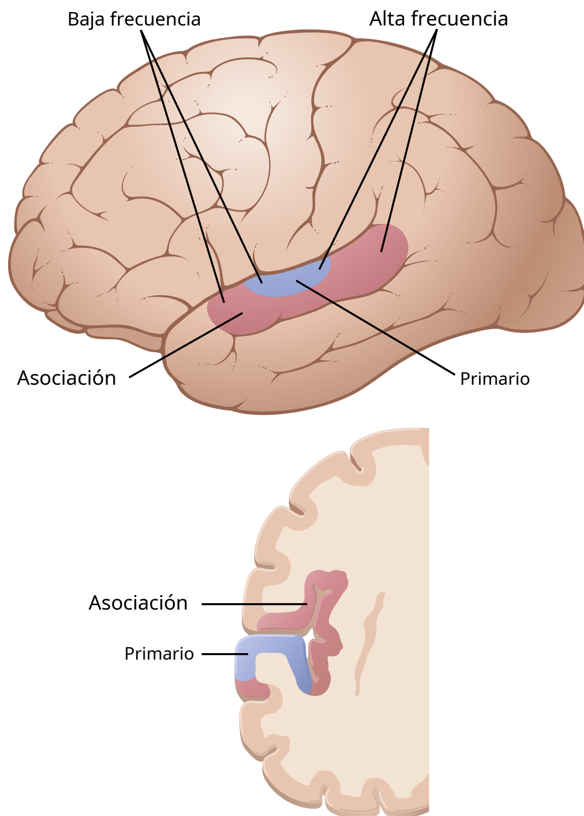


Figura 53-10. Corteza auditiva.

aparición repentina de sonidos, o quizás modulaciones especiales, como ruido frente a sonidos de frecuencia pura.

El rango de frecuencia al que responde cada neurona individual de la corteza auditiva es mucho más estrecho que el de los núcleos de relevo coclear y del tronco encefálico. Refiriéndose a**Figura 53-5.*B***, tenga en cuenta que la membrana basilar cerca de la base de la cóclea es estimulada por sonidos de todas las frecuencias y, en los núcleos cocleares, se encuentra esta misma amplitud de representación sonora. Sin embargo, cuando la excitación llega a la corteza cerebral, la mayoría de las neuronas sensibles al sonido responden solo a un rango estrecho de frecuencias en lugar de a un rango amplio. Por lo tanto, en algún lugar de la ruta, los mecanismos de procesamiento "agudizan" la respuesta de frecuencia. Se cree que este efecto de afilado se debe principalmente a la inhibición lateral, que se analiza en Capítulo 47 en relación con los mecanismos de transmisión de información en los nervios. Es decir, la estimulación de la cóclea en una frecuencia inhibe las frecuencias de sonido en ambos lados de esta frecuencia primaria; esta inhibición es causada por fibras colaterales que se desvían de la vía de la señal primaria y ejercen influencias inhibidoras en las vías adyacentes. Este mismo efecto es importante para agudizar los patrones de algunas imágenes estéticas, imágenes visuales y otros tipos de sensaciones.

Muchas de las neuronas de la corteza auditiva, *especialmente en la corteza de asociación auditiva*, no responda solo a frecuencias de sonido específicas en el oído. Se cree que estas neuronas "asocian" diferentes frecuencias de sonido entre sí o asocian información de sonido con información de otras áreas sensoriales de la corteza.

De hecho, la porción parietal de la corteza de asociación auditiva se superpone parcialmente al área somatosensorial II, lo que podría brindar una oportunidad para la asociación de información auditiva con información somatosensorial.

Discriminación de "patrones" de sonido por la corteza auditiva. La extirpación bilateral completa de la corteza auditiva no impide que un gato o un mono detecten sonidos o reaccionen de manera tosca a los sonidos. Sin embargo, reduce en gran medida o, a veces, incluso suprime la capacidad del animal para discriminar diferentes tonos de sonido y especialmente*patrones de sonido*. Por ejemplo, un animal que ha sido entrenado para reconocer una combinación o secuencia de tonos, uno siguiendo al otro en un patrón particular, pierde esta habilidad cuando se destruye la corteza auditiva; además, el animal no puede volver a aprender este tipo de respuesta. Por lo tanto, la corteza auditiva es especialmente importante en la discriminación de*tonal* y *patrones de sonido secuenciales*. La destrucción de ambas

cortezas auditivas primarias en el ser humano reduce en gran medida la sensibilidad para oír. La destrucción de un lado solo reduce ligeramente la audición en el oído opuesto; no causa sordera en el oído debido a muchas conexiones cruzadas de lado a lado en la vía neural auditiva. Sin embargo, afecta la capacidad de uno para localizar la fuente de un sonido porque se requieren señales comparativas en ambas cortezas para la localización del sonido.

Las lesiones que afectan las áreas de asociación auditiva, pero no la corteza auditiva primaria, no disminuyen la capacidad de una persona para escuchar y diferenciar los tonos del sonido o incluso para interpretar al menos patrones simples de sonido. Sin embargo, la persona a menudo no puede interpretar la*sentido* del sonido escuchado. Por ejemplo, las lesiones en la porción posterior de la circunvolución temporal superior, que se llama*el área de Wernicke* y es parte de la corteza de asociación auditiva, a menudo hacen imposible que una persona interprete el significado de las palabras aunque las escuche perfectamente e incluso pueda repetirlas. Estas funciones de las áreas de asociación auditiva y su relación con las funciones intelectuales generales del cerebro se analizan enCapítulo 58.

DETERMINACIÓN DE LA DIRECCIÓN DE DONDE VIENE EL SONIDO

Una persona determina la dirección horizontal de la cual proviene el sonido por dos medios principales: (1) el lapso de tiempo entre la entrada del sonido en un oído y su entrada en el oído opuesto; y (2) la diferencia entre las intensidades de los sonidos en los dos oídos.

El primer mecanismo funciona mejor a frecuencias por debajo de 3000 ciclos / seg, y el segundo mecanismo funciona mejor a frecuencias más altas porque la cabeza es una barrera de sonido mayor en estas frecuencias. El mecanismo de retardo de tiempo discrimina la dirección con mucha más precisión que el mecanismo de intensidad porque no depende de factores externos, sino solo del intervalo de tiempo exacto entre dos señales acústicas. Si una persona mira directamente hacia la fuente del sonido, el sonido

llega a ambos oídos exactamente en el mismo instante, mientras que si el oído derecho está más cerca del sonido que el izquierdo, las señales sonoras del oído derecho entran en el cerebro antes que las del oído izquierdo.

Estos dos mecanismos no pueden decir si el sonido emana de delante o detrás de la persona o de arriba o de abajo. Esta discriminación se logra principalmente por la*pinnas* (la parte exterior visible), que actúan como embudos para dirigir el sonido hacia los dos oídos. La forma del pabellón auricular cambia el*calidad* del sonido que ingresa al oído, dependiendo de la dirección de donde proviene el sonido. Cambia la calidad enfatizando frecuencias de sonido específicas de las diferentes direcciones.

Mecanismos neuronales para detectar la dirección del sonido. La destrucción de la corteza auditiva en ambos lados del cerebro provoca la pérdida de casi toda la capacidad para detectar la dirección de donde proviene el sonido. Sin embargo, los análisis neuronales para este proceso de detección comienzan en el*núcleos olivar superiores* en el tronco del encéfalo, aunque las vías neurales que van desde estos núcleos hasta la corteza son necesarias para la interpretación de las señales. Se cree que el mecanismo es el siguiente.

El núcleo olivar superior se divide en dos secciones: (1) el *núcleo olivar superior medial;* y (2) el *núcleo olivar lateral superior*. El ncleo lateral se ocupa de detectar la direccin de donde viene el sonido, presumiblemente simplemente comparando el *diferencia en las intensidades del sonido* llegar a los dos oídos y enviar una señal adecuada a la corteza auditiva para estimar la dirección.

los *núcleo olivar superior medial*, sin embargo, tiene un mecanismo específico para *detectar el desfase de tiempo entre las señales acústicas que entran en los dos oídos*. Este núcleo contiene una gran cantidad de neuronas que tienen dos dendritas principales, una que se proyecta hacia la derecha y la otra hacia la izquierda. La señal acústica del oído derecho incide en la dendrita derecha y la señal del oído izquierdo incide en la dendrita izquierda. La intensidad de la excitación de cada neurona es muy sensible a un lapso de tiempo específico entre las dos señales acústicas de los dos oídos. Las neuronas cercanas a un borde del núcleo responden al máximo a un breve desfase, mientras que las que están cerca del borde opuesto responden a un desfase prolongado; los que están en el medio responden a retrasos de tiempo intermedios.

Por lo tanto, se desarrolla un patrón espacial de estimulación neuronal en el núcleo olivar superior medial, con sonido directamente enfrente de la cabeza que estimula al máximo un conjunto de neuronas olivares y sonidos de diferentes ángulos laterales que estimulan otros conjuntos de neuronas en lados opuestos. Esta orientación espacial de las señales se transmite luego a la corteza auditiva, donde la dirección del sonido está determinada por el lugar de las neuronas estimuladas al máximo. Se cree que todas estas señales para determinar la dirección del sonido se transmiten a través de una vía diferente y excitan un locus diferente en la corteza cerebral de la vía de transmisión y el lugar de terminación de los patrones tonales del sonido.

Este mecanismo para la detección de la dirección del sonido indica nuevamente cómo se diseca la información específica en las señales sensoriales a medida que las señales pasan a través de diferentes niveles de actividad neuronal. En este caso, la "calidad" de la dirección del sonido se separa de la "calidad" de los tonos sonoros a nivel de los núcleos olivares superiores.

Señales centrífugas desde el sistema nervioso central a los centros auditivos inferiores

Se han demostrado vías retrógradas en cada nivel del sistema nervioso auditivo desde la corteza cerebral hasta la cóclea del oído. La vía final es principalmente desde el núcleo olivar superior hasta las células ciliadas receptoras del sonido en el órgano de Corti.

Estas fibras retrógradas son inhibidoras. De hecho, se ha demostrado que la estimulación directa de puntos discretos en el núcleo olivar inhibe áreas específicas del órgano de Corti, reduciendo su sensibilidad al sonido entre 15 y 20 decibeles. Uno puede comprender fácilmente cómo este mecanismo podría permitir que alguien dirija su atención a sonidos de cualidades particulares mientras rechaza sonidos de otras cualidades. Esta característica se demuestra fácilmente cuando se escucha un solo instrumento en una orquesta sinfónica.

Tipos de sordera

La sordera generalmente se divide en dos tipos: (1) la causada por el deterioro de la cóclea, el nervio auditivo o los circuitos del sistema nervioso central del oído, que generalmente se clasifica como "sordera nerviosa", y (2) la causada por Deterioro de las estructuras físicas del oído que conducen el sonido a la cóclea, lo que generalmente se denomina "sordera de conducción".

Si se destruye la cóclea o el nervio auditivo, la persona queda permanentemente sorda. Sin embargo, si la cóclea y el nervio aún están intactos, pero el sistema timpanumosicular se ha destruido o anquilado ("congelado" en su lugar por fibrosis o calcificación), las ondas sonoras aún pueden conducirse hacia la cóclea mediante la conducción ósea de un generador de sonido aplicado. al cráneo sobre la oreja.

Audiómetro. Para determinar la naturaleza de las discapacidades auditivas, se utiliza un audiómetro. Este instrumento es un auricular conectado a un oscilador electrónico capaz de emitir tonos puros que van desde frecuencias bajas a frecuencias altas, y está calibrado para que el sonido de nivel de intensidad cero en cada frecuencia sea la sonoridad que apenas puede ser escuchada por el oído normal. . Un control de volumen calibrado puede aumentar el volumen por encima del nivel cero. Si el volumen debe aumentarse a 30 decibeles por encima de lo normal antes de que pueda escucharse, se dice que la persona tiene un*pérdida de la audición* de 30 decibeles en esa frecuencia particular.

Al realizar una prueba de audición con un audiómetro, se evalúan entre 8 y 10 frecuencias que cubren el espectro auditivo y se determina la pérdida de audición para cada una de estas frecuencias. Entonces el llamado*audiograma* se traza, como se muestra en **Figura 53-11 y 53-12**, que representa la pérdida de audición en cada una de las frecuencias del espectro auditivo. El audiómetro, además de estar equipado con un auricular para probar la conducción aérea por el oído, está equipado con un vibrador mecánico para probar la conducción ósea desde la apófisis mastoides del cráneo hasta la cóclea.

Audiograma en sordera nerviosa. En la sordera nerviosa, que incluye daño a la cóclea, el nervio auditivo,

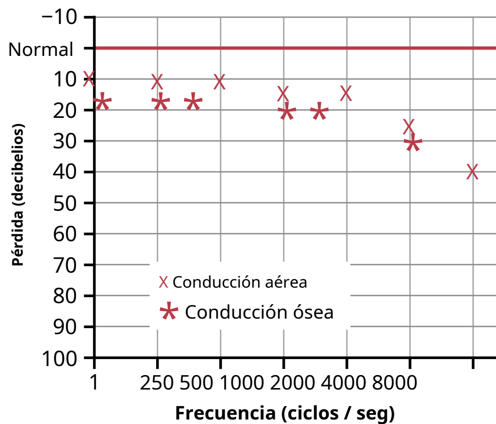


Figura 53-11. Audiograma del tipo de sordera nerviosa de la vejez.

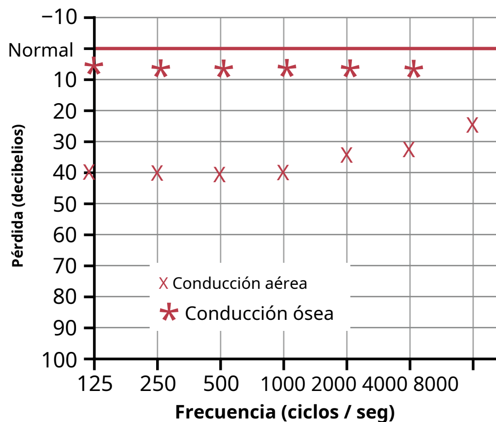


Figura 53-12. Audiograma de sordera por conducción aérea resultante de la esclerosis del oído medio.

o los circuitos del sistema nervioso central desde el oído, la persona tiene pérdida de la capacidad para escuchar el sonido, según lo evalúan tanto la conducción aérea como la vía ósea. Un audiograma que muestra la sordera nerviosa parcial se muestra en**Figura 53-11.**. En esta figura, la sordera se debe principalmente al sonido de alta frecuencia. Esta sordera podría deberse a daños en la base de la cóclea. Este tipo de sordera ocurre hasta cierto punto en casi todas las personas mayores.

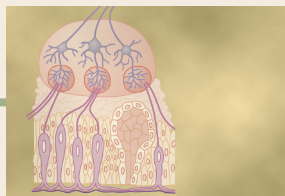
Otros patrones de sordera nerviosa ocurren con frecuencia de la siguiente manera: (1) sordera por sonidos de baja frecuencia causada por una exposición excesiva y prolongada a sonidos muy fuertes (por ejemplo, una banda de rock o un motor de avión a reacción) porque los sonidos de baja frecuencia suelen ser más fuertes y más dañino para el órgano de Corti; y (2) sordera para todas las frecuencias causada por la sensibilidad a los fármacos del órgano de Corti, en particular, la sensibilidad a algunos antibióticos como estreptomicina, gentamicina, kanamicina y cloranfenicol.

Audiograma para la sordera de conducción del oído medio. A El tipo común de sordera es causado por fibrosis en el oído medio después de una infección repetida o por fibrosis que ocurre en la enfermedad hereditaria llamada *otosclerosis*. En cualquier caso, las ondas sonoras no se pueden transmitir fácilmente a través de los huesecillos desde la membrana timpánica hasta la ventana oval. **Figura 53-12.** muestra un audiograma de una persona con "sordera por conducción aérea del oído medio". En este caso, conducción ósea es esencialmente normal, pero la conducción a través del sistema osicular está muy deprimida en todas las frecuencias, pero más aún en las bajas. En algunos casos de sordera de conducción, la placa frontal del estribo se "anquilosa" debido al crecimiento excesivo del hueso en los bordes de la ventana oval. Aquí, la persona se vuelve totalmente sorda para la conducción osicular, pero puede recuperar una audición casi normal mediante la extracción quirúrgica del estribo y su reemplazo por una pequeña prótesis de teflón o metal que transmite el sonido desde el yunque a la ventana oval.

UN ITX

Bibliografía

Angeloni C, Geffen MN: Modulación contextual del procesamiento del sonido en la corteza auditiva. Curr Opin Neurobiol 49: 8, 2018.
Avan P, Büki B, Petit C: Distorsiones auditivas: orígenes y funciones. Physiol Rev 93: 1563, 2013.
Cunningham LL, Tucci DL: Pérdida auditiva en adultos. N Engl J Med 377: 2465, 2017.
Fettiplace R: transducción, sintonización y transmisión sináptica de las células ciliadas en la cóclea de los mamíferos. Compr Physiol 7: 1197, 2017. Fettiplace R, Kim KX: La fisiología de los canales de transducción mecanoeléctricos en la audición. Physiol Rev 94: 951, 2014.
Gervain J, Geffen MN: Codificación neuronal eficiente en la percepción auditiva y del habla. Trends Neurosci 42:56, 2019.
Grothe B, Pecka M, McAlpine D: Mecanismos de localización del sonido en mamíferos. Physiol Rev 90: 983, 2010.
Heeringa AN, Köppl C: El envejecimiento de la cóclea: hacia el desenlace de las contribuciones funcionales de la disfunción estrial y la sinaptopatía. Escuche la resolución 376: 111, 2019.
Hudspeth AJ: Integra el proceso activo de las células ciliadas con la función coclear. Nat Rev Neurosci 15: 600, 2014.
Irvine DRF: Plasticidad en el sistema auditivo. Hear Res 362: 61, 2018. Jasmin K, Lima CF, Scott SK: Comprensión de las contribuciones de la corteza auditiva rostral-caudal a la percepción auditiva. Nat Rev Neurosci 20: 425, 2019.
Joris PX, Schreiner CE, Rees A: procesamiento neural de sonidos amplificados modulados. Physiol Rev 84: 541, 2004.
King AJ, Nelken I: Desentrañar los principios del procesamiento cortical auditivo: ¿podemos aprender del sistema visual? Nat Neurosci 12: 698, 2009.
Kuchibhotla K, Bathellier B: codificación neuronal de la complejidad sensorial y conductual en la corteza auditiva. Curr Opin Neurobiol 52:65, 2018.
ÓMaoiléidigh D, Ricci AJ: Un conjunto de mecanismos: mecanotransducción de células ciliadas del oído interno. Trends Neurosci 42: 221, 2019.
Moser T, Starr A: neuropatía auditiva: mecanismos neurales y sinápticos. Nat Rev Neurol 12: 135, 2016.
Pangrsic T, Singer JH, Koschak A: Canales de calcio dependientes de voltaje: actores clave en la codificación sensorial en la retina y el oído interno. Physiol Rev 98: 2063, 2018.
Rauschecker JP, Shannon RV: Enviar sonido al cerebro. Science 295: 1025, 2002.
Robles L, Ruggero MA: Mecánica de la cóclea de los mamíferos. Physiol Rev 81: 1305, 2001.
Takago H, Oshima-Takago T: receptores de glutamato ionotrópicos pre y postsinápticos en el sistema auditivo de los mamíferos. Escuche la resolución 362: 1, 2018.
Vélez-Ortega AC, Frolenkov GI: Construcción y reparación del citoesqueleto de estereocilios en células ciliadas auditivas de mamíferos. Escuche Res 376: 47, 2019.
Wang J, Puel JL: Hacia las terapias cocleares. Physiol Rev 98: 2477, 2018.



CAPÍTULO 5 4

UN ITX

Los sentidos químicos: gusto y olfato

Los sentidos del gusto y el olfato nos permiten separar los alimentos indeseables o incluso letales de los que son agradables y nutritivos. También provocan respuestas fisiológicas involucradas en la digestión y utilización de los alimentos. El sentido del olfato permite a los animales reconocer la proximidad de otros animales o incluso de animales individuales. Finalmente, ambos sentidos están fuertemente ligados a las funciones emocionales y conductuales primitivas de nuestro sistema nervioso. En este capítulo, analizamos cómo se detectan los estímulos del gusto y el olfato y cómo se codifican en las señales neuronales que se transmiten al cerebro.

SENTIDO DEL GUSTO

El gusto es principalmente una función del *papilas gustativas* en la boca, pero es una experiencia común que el sentido del olfato también contribuye en gran medida a la percepción del gusto. Además, la textura de los alimentos, detectada por los sentidos táctiles de la boca, y la presencia de sustancias en los alimentos que estimulan las terminaciones del dolor, como la pimienta, alteran en gran medida la experiencia gustativa. La importancia del gusto radica en el hecho de que permite a una persona seleccionar los alimentos de acuerdo con sus deseos y, a menudo, de acuerdo con la necesidad metabólica de los tejidos corporales de sustancias específicas.

SENSACIONES PRIMARIAS DEL GUSTO

No se conocen todas las identidades de las muchas sustancias químicas específicas que excitan diferentes receptores gustativos. Para un análisis práctico, el*sensaciones primarias del gusto* se han agrupado en cinco categorías generales:*agrio, salado, dulce, amargo*, y "*umami*. "

Una persona puede percibir cientos de gustos diferentes. Se cree que todos son combinaciones de las sensaciones gustativas elementales, al igual que todos los colores que podemos ver son combinaciones de los tres colores primarios, como se describe en Capítulo 51.

Sabor agrio. El sabor agrio es causado por ácidos, es decir, por la concentración de iones de hidrógeno, y la intensidad de esta sensación de sabor es aproximadamente proporcional a la *logaritmo de la concentración de iones de hidrógeno* (es decir, cuanto más ácida es la comida, más fuerte se vuelve la sensación ácida).

Sabor salado. El sabor salado es provocado por sales ionizadas, principalmente por la concentración de iones de sodio. La calidad del sabor varía un poco de una sal a otra porque algunas sales provocan otras sensaciones gustativas además de la salinidad. Los cationes de las sales, especialmente los cationes de sodio, son los principales responsables del sabor salado, pero los aniones también contribuyen en menor medida.

Sabor dulce. El sabor dulce no es causado por una sola clase de productos químicos. Algunos de los tipos de sustancias químicas que causan este sabor incluyen azúcares, glicoles, alcoholes, aldehídos, cetonas, amidas, ésteres, algunos aminoácidos, algunas proteínas pequeñas, ácidos sulfónicos, ácidos halogenados y sales inorgánicas de plomo y berilio. Tenga en cuenta específicamente que la mayoría de las sustancias que provocan un sabor dulce son productos químicos orgánicos. Es especialmente interesante que pequeños cambios en la estructura química, como la adición de un simple radical, a menudo pueden cambiar la sustancia de dulce a amarga.

Sabor amargo. El sabor amargo, como el sabor dulce, no es causado por ningún tipo de agente químico. Aquí nuevamente, las sustancias que dan el sabor amargo son casi en su totalidad sustancias orgánicas. Es especialmente probable que dos clases particulares de sustancias provoquen sensaciones de sabor amargo: (1) sustancias orgánicas de cadena larga que contienen nitrógeno; y
(2) alcaloides. Los alcaloides incluyen muchos de los fármacos que se utilizan en los medicamentos, como la quinina, la cafeína, la estricnina y la nicotina.

Algunas sustancias que inicialmente tienen un sabor dulce tienen un regusto amargo. Esta característica se aplica a la sacarina, lo que hace que esta sustancia sea objetable para algunas personas. Las altas concentraciones de sales también pueden resultar en un sabor amargo.

El sabor amargo, cuando se presenta en alta intensidad, suele provocar que la persona o animal rechace la comida. Esta reacción es sin duda una función importante de la sensación de sabor amargo porque muchas toxinas mortales que se encuentran en las plantas venenosas son alcaloides, y prácticamente todos estos alcaloides causan un sabor intensamente amargo, seguido generalmente por el rechazo de la comida.

Sabor Umami. *Umami,* una palabra japonesa que significa "delicioso", designa una sensación de sabor agradable que es cualitativamente diferente de agrio, salado, dulce o amargo. Umami es

el sabor dominante de los alimentos que contienen *l-glutamato,* como extractos de carne y queso curado. Se cree que la sensación placentera del sabor umami es importante para la nutrición al promover la ingestión de proteínas.

UMBRAL PARA EL GUSTO

El umbral molar para la estimulación del sabor agrio por el ácido clorhídrico promedia 0.0009 M, para la estimulación del sabor salado por el cloruro de sodio, 0.01 M, para el sabor dulce por la sacarosa, 0.01 M, y para el sabor amargo por la quinina, 0.000008 M. Tenga en cuenta especialmente que el sentido del gusto amargo es mucho más sensible que todos los demás, lo que proporciona una importante función protectora contra muchas toxinas peligrosas en los alimentos.

Cuadro 54-1 enumera los índices de sabor relativos (los recíprocos de los umbrales gustativos) de diferentes sustancias. En esta tabla, las intensidades de cuatro de las sensaciones primarias del gusto se refieren, respectivamente, a las intensidades del sabor del ácido clorhídrico, la quinina, la sacarosa y el cloruro de sodio, cada una de las cuales se elige arbitrariamente para tener un índice de sabor de 1. .

Ceguera gustativa. Algunas personas son ciegas al gusto por ciertas sustancias, especialmente por diferentes tipos de compuestos de tiourea. Una sustancia que los psicólogos utilizan con frecuencia para demostrar la ceguera del gusto es *feniltiocarbamida*, para el cual entre el 15% y el 30% de todas las personas presentan ceguera gustativa; el porcentaje exacto depende del método de prueba y la concentración de la sustancia.

LOS BROTES DE SABOR Y SU FUNCIÓN

Figura 54-1*B* muestra una papila gustativa, que tiene un diámetro de aproximadamente 1⁄30 de un milímetro y una longitud de aproximadamente 1⁄dieciséis de un milímetro. La papila gustativa está compuesta por células epiteliales; algunas son células de apoyo llamadas *células sustentaculares* y otros se llaman *células gustativas*. Hay alrededor de 100 células gustativas en cada papila gustativa. Las células gustativas están siendo reemplazadas continuamente por la división mitótica de las células epiteliales circundantes, por lo que algunas células gustativas son células jóvenes. Otras son células maduras que se encuentran hacia el centro de la yema; estas células pronto se rompen y se disuelven. Se estima que la vida media de cada célula gustativa es de unos 10 días, aunque existe una variación considerable, ya que algunas células gustativas se eliminan en sólo 2 días, mientras que otras pueden sobrevivir durante más de 3 semanas.

Las puntas externas de las células gustativas están dispuestas alrededor de un minuto. *poro de sabor*, se muestra en la **Figura 54-1*B***. Desde la punta de cada célula gustativa, varios *microvellosidades*, o *probar pelos*, sobresalen hacia afuera en el poro del gusto para acercarse a la cavidad de la boca. Estas microvellosidades proporcionan la superficie receptora del gusto.

Entretejida alrededor de los cuerpos de las células gustativas hay una red terminal ramificada de *sabor de las fibras nerviosas* que son estimulados por las células receptoras del gusto. Algunas de estas fibras invaginan en los pliegues de las membranas de las células gustativas. Muchas vesículas se forman debajo de la membrana celular cerca de las fibras. Se cree que estas vesículas contienen una sustancia neurotransmisora que se libera a través de la membrana celular para excitar las terminaciones de las fibras nerviosas en respuesta a la estimulación del gusto.

Ubicación de las papilas gustativas. Las papilas gustativas se encuentran en tres tipos de papilas de la lengua, como sigue (ver **Figura 54-1*A***): (1) una gran cantidad de papilas gustativas se encuentran en las paredes de los *papilas circunvaladas*, que forman una línea en V en la superficie de la lengua posterior; (2) números moderados están en el *papilas foliadas* ubicado en los pliegues a lo largo de las superficies laterales de la lengua; y (3) un número moderado de papilas gustativas está en el *papilas fungiformes* sobre la superficie plana anterior de la lengua. Las papilas gustativas adicionales se encuentran en el paladar, y algunas se encuentran en los pilares amigdalares,

Cuadro 54-1 Índices de sabor relativo de diferentes sustancias

Sustancias ácidas	Índice	Sustancias amargas	Índice	Sustancias dulces	Índice	Salado Sustancias	Índice
Ácido clorhídrico	1	Quinina	1	Sacarosa	1	NaCl	1
Ácido fórmico	1.1	Brucina	11	1-propoxi-2-amino-4-nitrobenceno	5000	NaF	2
Ácido cloroacético	0,9	Estricnina	3.1	Sacarina	675	$CaCl_2$	1
Ácido acetoacético	0,85	Nicotina	1.3	Cloroformo	40	NaBr	0.4
Ácido láctico	0,85	Feniltiourea	0,9	Fructosa	1,7	NaI	0,35
Ácido tartárico	0,7	Cafeína	0.4	Alanina	1.3	LiCl	0.4
Ácido málico	0,6	Veratrina	0,2	Glucosa	0,8	NUEVA HAMPSHIRE$_4$Cl	2.5
Tartrato de potasio H	0,58	Pilocarpina	0,16	Maltosa	0,45	KCl	0,6
Ácido acético	0,55	Atropina	0,13	Galactosa	0,32		
Ácido cítrico	0,46	Cocaína	0,02	Lactosa	0,3		
Ácido carbónico	0,06	Morfina	0,02				

$CaCl_2$, Cloruro de calcio; KCl, cloruro de potasio; LiCl, cloruro de litio; NaBr, bromuro de sodio; NaCl, cloruro de sodio; NaF, fluoruro de sodio; NaI, yoduro de sodio; NUEVA HAMPSHIRE$_4$Cl, cloruro de amonio.

Datos de Pfaffman C: Handbook of Physiology, vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1959, p 507.

en la epiglotis e incluso en el esófago proximal. Los adultos tienen de 3000 a 10,000 papilas gustativas y los niños algunas más. Después de los 45 años, muchas papilas gustativas se degeneran, lo que hace que la sensibilidad gustativa disminuya en la vejez.

Especificidad de las papilas gustativas para un estímulo gustativo primario. Los estudios de microelectrodos de papilas gustativas individuales muestran que cada papilas gustativas generalmente *responde principalmente a uno de los cinco estímulos gustativos primarios cuando la sustancia gustativa está en baja concentración*. Sin embargo, a alta concentración, la mayoría de los cogollos pueden excitarse con dos o más de los principales estímulos gustativos.
li, así como por algunos otros estímulos gustativos que no encajan en las categorías "primarias".

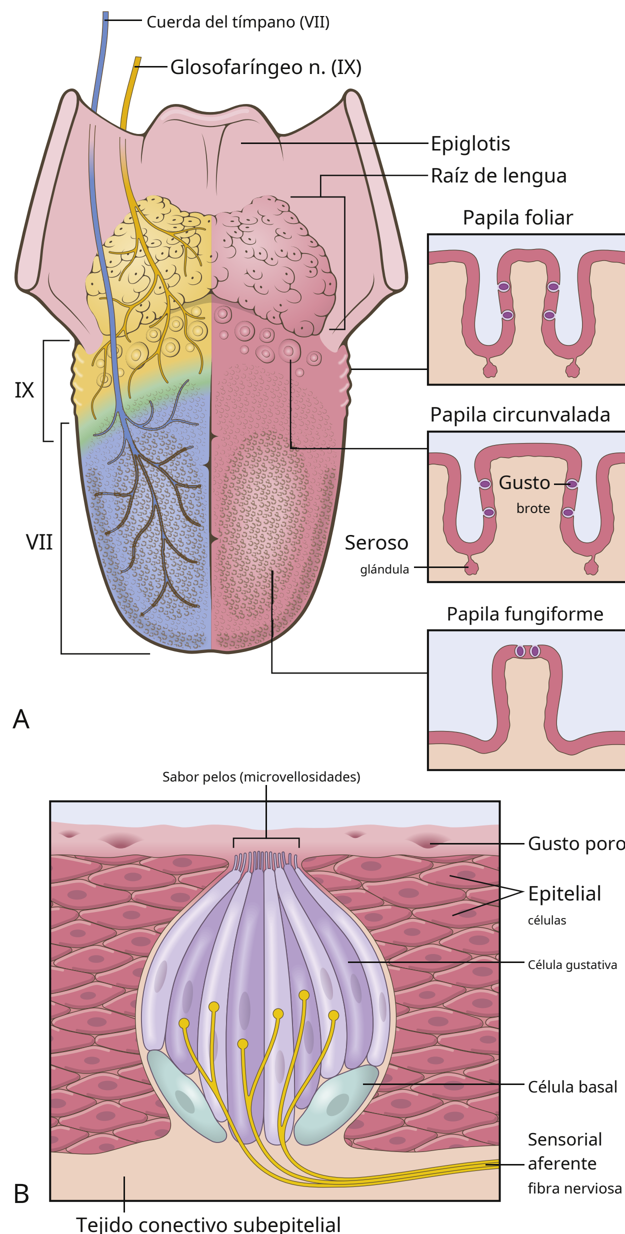


Figura 54-1. (A) Distribución de las papilas gustativas en las papilas de la lengua y vías neuronales para la transmisión de las señales gustativas. **(B)** Estructura de una papila gustativa. n., Nervio.

Mecanismo de estimulación de las papilas gustativas

Potencial de receptor. La membrana de la célula gustativa, como la de la mayoría de las demás células receptoras sensoriales, está cargada negativamente en el interior con respecto al exterior. La aplicación de una sustancia gustativa a los pelos gustativos provoca una pérdida parcial de este potencial negativo, es decir, la célula gustativa se vuelve*despolarizado*. En la mayoría de los casos, la disminución del potencial, dentro de un amplio rango, es aproximadamente proporcional al logaritmo de concentración de la sustancia estimulante. Esta*cambio en el potencial eléctrico* en la célula gustativa se llama *potencial receptor* para el gusto.

El mecanismo por el cual la mayoría de las sustancias estimulantes reaccionan con las vellosidades del gusto para iniciar el potencial receptor es mediante la unión de la sustancia química del gusto a una molécula de receptor de proteína que se encuentra en la superficie externa de la célula receptora del gusto, cerca o sobresaliendo a través de la membrana de la vellosidad. Esta acción, a su vez, abre canales iónicos, lo que permite que los iones de sodio o de hidrógeno cargados positivamente entren y despolaricen la negatividad normal de la célula. Luego, la saliva elimina gradualmente la sustancia química del gusto de las vellosidades gustativas, lo que elimina el estímulo.

El tipo de proteína receptora en cada vellosidad gustativa determina el tipo de sabor que se percibirá. Para los iones de sodio y los iones de hidrógeno, que provocan sensaciones de sabor salado y amargo, respectivamente, las proteínas receptoras abren canales iónicos específicos, probablemente el canal de sodio epitelial (ENaC), en las membranas apicales de las células gustativas, activando así los receptores. Sin embargo, para las sensaciones de sabor dulce y amargo, las porciones de los receptores acoplados a proteína G que sobresalen a través de las membranas apicales se activan*Sustancias transmisoras de segundos mensajeros* dentro de las células gustativas; estos segundos mensajeros provocan cambios químicos intracelulares que provocan las señales gustativas.

Los compuestos de sabor dulce se detectan mediante una combinación de dos receptores de sabor acoplados a proteína G estrechamente relacionados, T1R2 y T1R3. Se cree que los receptores responsables del sabor umami son un complejo de proteínas T1R1 y T1R3. Por lo tanto, T1R3 parece funcionar como un correceptor para los sabores dulce y umami.

El sabor amargo es detectado por otra familia (T2R) de aproximadamente 30 receptores acoplados a proteína G diferentes. Las células receptoras individuales del gusto que detectan el amargo expresan múltiples T2R, cada uno de los cuales reconoce un conjunto único de compuestos amargos. Este patrón de expresión del receptor permite la detección de una variedad de compuestos amargos a través de un solo tipo de célula receptora del gusto.

Se cree que el sabor agrio, asociado con alimentos o bebidas ácidas, se detecta mediante canales iónicos que se abren con iones de hidrógeno, aunque los mecanismos precisos no se comprenden completamente. Estudios recientes sugieren que un canal de potasio sensible a los ácidos (KIR2.1) y un canal de iones selectivo de iones de hidrógeno (otopetrina 1) pueden mediar las respuestas ácidas en las células receptoras del gusto.

Generación de impulsos nerviosos por la yema gustativa. En la primera aplicación del estímulo gustativo, la tasa de descarga de las fibras nerviosas de las papilas gustativas se eleva a un pico en un

una pequeña fracción de segundo, pero luego se adapta en los siguientes segundos a un nivel estable más bajo mientras persista el estímulo gustativo. Por lo tanto, el nervio gustativo transmite una señal inmediata fuerte y una señal continua más débil siempre que la papila gustativa esté expuesta al estímulo gustativo.

TRANSMISIÓN DE SEÑALES DE GUSTO AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Figuras 54-1 y **54-2** muestran las vías neuronales para la transmisión de señales gustativas desde la lengua y la región faríngea al sistema nervioso central. Los impulsos gustativos de los dos tercios anteriores de la lengua pasan primero al *nervio lingual*, luego a través del *cuerda del tímpano* en el *nervio facial*, y finalmente en el *tractus solitario* en el tronco encefálico. Las sensaciones gustativas de las papilas circunvaladas en la parte posterior de la lengua y de otras regiones posteriores de la boca y la garganta se transmiten a través del*nervio glosofaríngeo* también en el tractus solitario, pero a un nivel ligeramente más posterior. Finalmente, algunas señales gustativas se transmiten al tractus solitario desde la base de la lengua y otras partes de la región faríngea a través del*nervio vago*.

Todas las fibras gustativas hacen sinapsis en el tronco encefálico posterior en los núcleos del tracto solitario. Estos núcleos envían neuronas de segundo orden a un área pequeña del *núcleo ventral posterior medial del tálamo*, localizado ligeramente medial a las terminaciones talámicas de las regiones faciales de la columna dorsal-sistema lemniscal medial. De

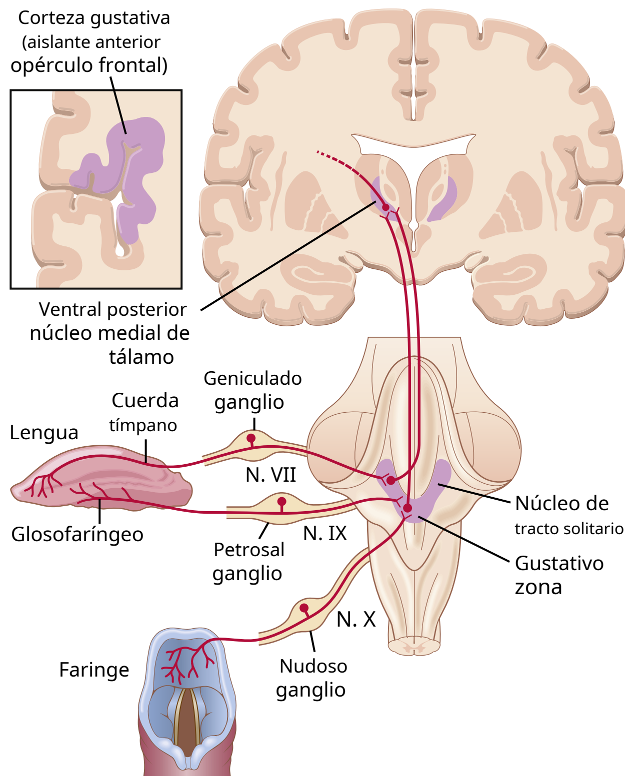


Figura 54-2. Transmisión de señales gustativas al sistema nervioso central. N., nervio.

tálamo, las neuronas de tercer orden se transmiten al *punta inferior de la circunvolución poscentral en la corteza cerebral parietal*, donde se riza *profundamente en la fisura de Sylvia*, y en el adyacente *área insular opercular*. Esta área se encuentra ligeramente lateral, ventral y rostral al área de las señales táctiles de la lengua en el área somática cerebral I. A partir de esta descripción de las vías gustativas, es evidente que son muy paralelas a las vías somatosensoriales de la lengua.

Los reflejos gustativos están integrados en el tallo cerebral. Desde el tractus solitario, muchas señales gustativas se transmiten dentro del propio tronco encefálico directamente al *superior* y *núcleos salivales inferiores*. Estas áreas transmiten señales a las glándulas submandibular, sublingual y parótida para ayudar a controlar la secreción de saliva durante la ingestión y digestión de los alimentos.

Adaptación rápida del gusto. Todo el mundo está familiarizado con el hecho de que las sensaciones gustativas se adaptan rápidamente, a menudo casi por completo, en aproximadamente un minuto de estimulación continua. Sin embargo, a partir de los estudios electrofisiológicos de las fibras del nervio gustativo, está claro que la adaptación de las papilas gustativas no suele representar más de la mitad de esta rápida adaptación del gusto. Por tanto, el último grado extremo de adaptación que se produce en la sensación del gusto se da casi con certeza en el sistema nervioso central, aunque se desconocen los mecanismos. Este mecanismo de adaptación es diferente al de muchos otros sistemas sensoriales, que se adaptan principalmente a los receptores.

PREFERENCIA GUSTATIVA Y CONTROL DE LA DIETA

Preferencia de sabor simplemente significa que un animal elegirá ciertos tipos de alimentos con preferencia a otros, y el animal automáticamente usa esta preferencia para ayudar a controlar lo que come. Además, sus preferencias gustativas a menudo cambian de acuerdo con la necesidad del cuerpo de ciertas sustancias específicas.

Los siguientes experimentos demuestran esta capacidad de los animales para elegir los alimentos de acuerdo con las necesidades de sus cuerpos. Primero, adrenalectomizado,*sin sal* los animales seleccionan automáticamente el agua para beber con una alta concentración de cloruro de sodio en lugar de agua pura, y la cantidad de cloruro de sodio en el agua suele ser suficiente para satisfacer las necesidades del cuerpo y prevenir la muerte por agotamiento de la sal. En segundo lugar, un animal que recibe inyecciones de cantidades excesivas de insulina desarrolla un nivel de azúcar en sangre reducido y el animal elige automáticamente el alimento más dulce de entre muchas muestras. En tercer lugar, los animales paratiroidectomizados con deficiencia de calcio eligen automáticamente agua potable con una alta concentración de cloruro de calcio.

Los mismos fenómenos también se observan en la vida cotidiana. Por ejemplo, se sabe que las "lamidas de sal" de las regiones desérticas atraen a animales de todas partes. Asimismo, el ser humano rechaza los alimentos que tienen una sensación afectiva desagradable, que en muchos casos protege nuestro organismo de sustancias indeseables.

El fenómeno de la preferencia gustativa resulta casi con certeza de algún mecanismo localizado en el sistema nervioso central y no de un mecanismo en los receptores gustativos, aunque los receptores a menudo se sensibilizan a favor de un nutriente necesario. Una razón importante para creer que la preferencia gustativa es principalmente un fenómeno del sistema nervioso central es que la experiencia previa con gustos desagradables o agradables juega un papel importante en la determinación de las preferencias gustativas. Por ejemplo, si una persona se enferma poco después de comer un tipo particular de comida, la persona generalmente desarrolla una preferencia de sabor negativa, o*aversión al gusto*, para esa comida en particular; el mismo efecto puede demostrarse en animales inferiores.

SENTIDO DEL OLFATO

El olfato es el menos entendido de nuestros sentidos, en parte porque el sentido del olfato es un fenómeno subjetivo que no se puede estudiar con facilidad en los animales inferiores. Otro problema complicado es que el sentido del olfato está poco desarrollado en los seres humanos en comparación con el sentido del olfato en muchos otros mamíferos.

MEMBRANA OLFATIVA

La membrana olfativa, cuya histología se muestra en **Figura 54-3.**, se encuentra en la parte superior de la cavidad nasal. Medialmente, la membrana olfativa se pliega hacia abajo a lo largo de la superficie del tabique superior; lateralmente, se pliega sobre el cornete superior e incluso sobre una pequeña porción de la superficie superior del cornete medio. La membrana olfativa tiene una superficie total de unos 5 centímetros cuadrados en los seres humanos.

Las células olfativas son las células receptoras de la sensación olfativa. los *células olfativas* (ver **Figura 53-3.**) son en realidad células nerviosas bipolares derivadas originalmente del sistema nervioso central. Hay alrededor de 100 millones de estas células en el epitelio olfatorio intercaladas entre*células sustentaculares*, como se muestra en **Figura 54-3.**. El extremo mucoso de la célula olfativa forma una protuberancia desde la cual 4 a 25*pelos olfativos* (también llamado *cilios olfativos*), medición 0.3 micrómetros de diámetro y hasta 200 micrómetros de longitud, se proyectan en el moco que recubre la superficie interna de la cavidad nasal. Estos cilios olfatorios que se proyectan forman una estera densa en el moco, y son estos cilios los que reaccionan a los olores en el aire y estimulan las células olfativas, como se explica más adelante. Espaciados entre las células olfativas en la membrana olfatoria hay muchos pequeños*Glándulas de Bowman* que segregan moco sobre la superficie de la membrana olfativa.

ESTIMULACIÓN DE LAS CÉLULAS OLFACTORIAS

Mecanismo de excitación de las células olfativas. La porción de cada célula olfativa que responde a los estímulos químicos olfativos es la *cilios olfativos*. La sustancia odorífera, al entrar en contacto con la superficie de la membrana olfativa, se difunde primero en el moco que recubre el cilios y luego se une con *proteínas receptoras* en la membrana de cada cilio (**Figura 54-4.**). Cada proteína receptora es en realidad una molécula larga que se abre paso a través de la membrana unas siete veces, plegándose hacia adentro y hacia afuera.

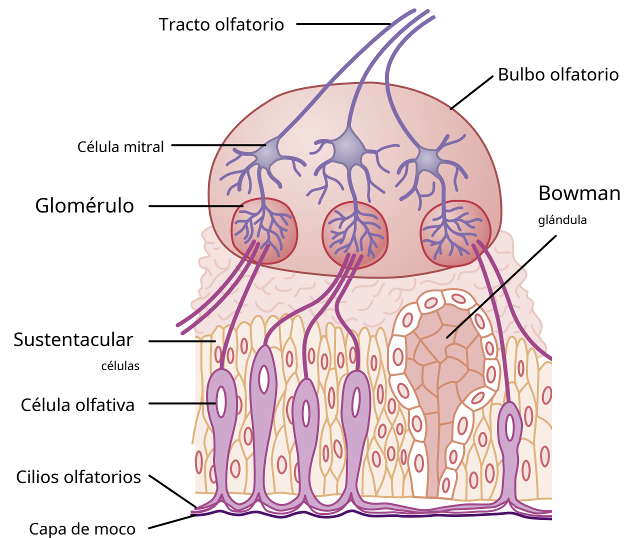


Figura 54-3. Organización de la membrana olfatoria y bulbo olfatorio y conexiones al tracto olfatorio.

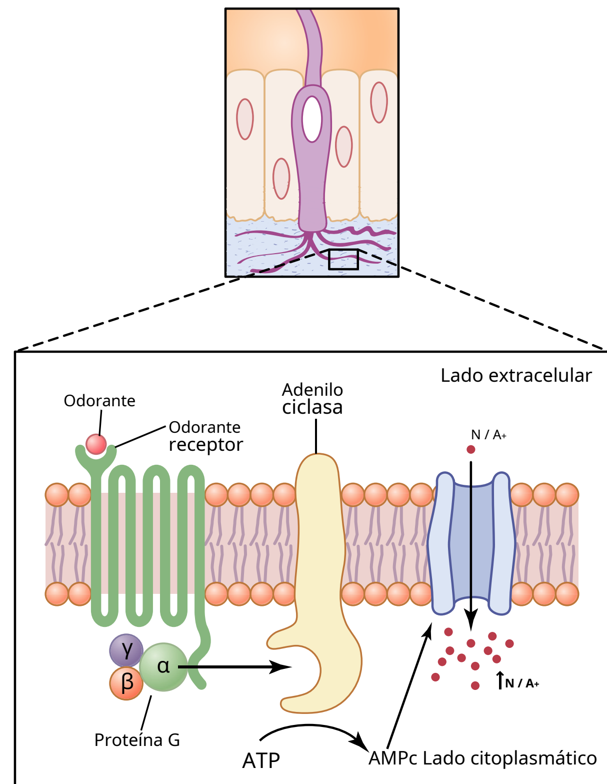


Figura 54-4. Resumen de la transducción de señales olfativas. La unión del odorizante a un receptor acoplado a proteína G provoca la activación de la adenilato ciclasa, que convierte el trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). El cAMP activa un canal de sodio cerrado que aumenta la entrada de sodio y despolariza la célula, excitando la neurona olfativa y transmitiendo los potenciales de acción al sistema nervioso central.

El odorizante se une a la porción de la proteína receptora que se pliega hacia el exterior. El interior de la proteína de plegado está acoplado a una *Proteína G*, en sí misma una combinación de tres subunidades. Al excitar la proteína receptora, un *alfa* subunidad se separa de la proteína G y activa *adenilil ciclasa*, que está adherida al interior de la membrana ciliar cerca del cuerpo de la célula receptora. La ciclasa activada, a su vez, convierte muchas moléculas de intracelular *trifosfato de adenosina* (ATP) en *monofosfato de adenosina cíclico* (acampar). Finalmente, este cAMP activa otra proteína de membrana cercana, una *canal de iones de sodio cerrado*, que abre su "puerta" y permite que una gran cantidad de iones de sodio fluyan a través de la membrana hacia el citoplasma de la célula receptora. Los iones de sodio aumentan el potencial eléctrico en la dirección positiva dentro de la membrana celular, excitando así la neurona olfativa y transmitiendo potenciales de acción al sistema nervioso central a través del *nervio olfativo*. La importancia de este mecanismo para

activar los nervios olfatorios es que multiplica en gran medida el efecto excitador incluso de los odorantes más débiles. En resumen: (1) la activación de la proteína receptora por la sustancia odorífera activa el complejo de proteína G, que, a su vez (2) activa múltiples moléculas de adenilil ciclasa dentro de la membrana de la célula olfativa, lo que (3) provoca la formación de muchas veces más moléculas de AMPc, y finalmente, (4) el AMPc abre todavía muchas veces más canales de iones de sodio. Por lo tanto, incluso una concentración mínima de un olor específico inicia un efecto en cascada que abre un gran número de canales de sodio. Este proceso explica la exquisita sensibilidad de las neuronas olfativas hasta la más mínima cantidad de olor.

Además del mecanismo químico básico mediante el cual se estimulan las células olfativas, varios factores físicos afectan el grado de estimulación. Primero, solo se pueden oler las sustancias volátiles que se pueden inhalar en la cavidad nasal. En segundo lugar, la sustancia estimulante debe ser al menos ligeramente soluble en agua para que pueda atravesar el moco y llegar a los cilios olfatorios. En tercer lugar, es útil que la sustancia sea al menos ligeramente soluble en lípidos, presumiblemente porque los constituyentes lipídicos del cilio son una barrera débil para los olores no solubles en lípidos.

Potenciales de membrana y potenciales de acción en células olfativas. El potencial de membrana dentro de las células olfativas no estimuladas, medido por microelectrodos, promedia alrededor de -55 milivoltios. Con este potencial, la mayoría de las células generan potenciales de acción continuos a un ritmo muy lento, que varía desde una vez cada 20 segundos hasta dos o tres por segundo.

La mayoría de los olores causan *despolarización* de la membrana de la célula olfativa, disminuyendo el potencial negativo en la célula desde el nivel normal de -55 milivoltios a -30 milivoltios o menos. Junto con esto, el número de potenciales de acción aumenta de 20 a 30 por segundo, que es una frecuencia alta para las diminutas fibras del nervio olfatorio.

En un amplio rango, la tasa de impulsos nerviosos olfatorios cambia aproximadamente en proporción al logaritmo de la fuerza del estímulo, que demuestra que los receptores olfativos obedecen a principios de transducción similares a los de otros receptores sensoriales.

Adaptación rápida de las sensaciones olfativas. Los receptores olfativos se adaptan aproximadamente en un 50% en el primer segundo más o menos después de la estimulación. A partir de entonces, se adaptan muy poco y muy lentamente. Sin embargo, todos sabemos por nuestra propia experiencia que las sensaciones olfativas se adaptan casi a la extinción en aproximadamente un minuto después de entrar en una atmósfera fuertemente olorosa. Debido a que esta adaptación psicológica es mucho mayor que el grado de adaptación de los receptores, es casi seguro que la mayor parte de la adaptación adicional ocurre en el sistema nervioso central, lo que parece ser cierto también para la adaptación de las sensaciones gustativas.

Se postula el siguiente mecanismo neuronal para la adaptación: un gran número de fibras nerviosas centrífugas pasan de las regiones olfatorias del cerebro hacia atrás a lo largo del tracto olfatorio y terminan en células inhibidoras especiales en el bulbo olfatorio, el *células granulosas*. Después de la aparición de un estímulo olfativo, el sistema nervioso central desarrolla rápidamente una fuerte inhibición por retroalimentación para suprimir la transmisión de las señales olfativas a través del bulbo olfatorio.

Búsqueda de las sensaciones primarias del olfato

En el pasado, la mayoría de los fisiólogos estaban convencidos de que las muchas sensaciones olfativas están subordinadas a unas pocas sensaciones primarias bastante discretas, de la misma manera que la visión y el gusto están subordinadas a unas pocas sensaciones primarias seleccionadas. Sobre la base de estudios psicológicos, un intento de clasificar estas sensaciones es el siguiente:

1. alcanforada
2. Almizclado
3. Floral
4. Menta
5. Etéreo
6. Picante
7. Pútrido

Es cierto que esta lista no representa el verdadero sensaciones primarias del olfato. Múltiples pistas, incluidos estudios específicos de los genes que codifican las proteínas receptoras, sugieren la existencia de al menos 100 sensaciones primarias del olfato, un marcado contraste con solo tres sensaciones primarias de color detectadas por los ojos y solo cinco sensaciones primarias del gusto detectadas por la lengua. Algunos estudios sugieren que puede haber hasta 1000 tipos diferentes de receptores de olores. Un apoyo adicional para las muchas sensaciones primarias del olfato es que se han encontrado personas que tienen *ceguera al olor* para sustancias individuales; Se ha identificado tal ceguera a los olores discretos para más de 50 sustancias diferentes. Se presume que la ceguera al olor de cada sustancia representa la falta de la proteína receptora apropiada en las células olfativas para esa sustancia en particular.

Naturaleza afectiva del olfato. El olfato, incluso más que el gusto, tiene la cualidad afectiva de *agrado* o

disgusto, por lo que el olfato es probablemente incluso más importante que el gusto para la selección de alimentos. Una persona que ha comido previamente alimentos que no le agradan, a menudo siente náuseas por el olor de ese mismo alimento en una segunda ocasión. Por el contrario, un perfume de la calidad adecuada puede ser un poderoso estimulante de las emociones humanas. Además, en algunos animales, los olores son el principal excitante del impulso sexual.

Umbral para el olfato. Una de las principales características del olfato es la diminuta cantidad de agente estimulante en el aire que puede provocar una sensación olfativa. Por ejemplo, la sustancia*metilmercaptano* se puede oler cuando solo hay una 25 billonésima parte de un gramo en cada mililitro de aire. Debido a este umbral muy bajo, esta sustancia se mezcla con gas natural para darle al gas un olor que se puede detectar cuando incluso pequeñas cantidades de gas se escapan de una tubería.

Gradaciones de intensidad del olfato. Aunque las concentraciones umbral de sustancias que evocan el olor son extremadamente leves, para muchos (si no la mayoría) de los olores, las concentraciones sólo de 10 a 50 veces por encima del umbral evocan la máxima intensidad del olfato. Este rango de discriminación de intensidad contrasta con la mayoría de los otros sistemas sensoriales del cuerpo, en los que los rangos de discriminación de intensidad son tremendos, por ejemplo, 500 000 a 1 para los ojos y 1 billón a 1 para los oídos. Esta diferencia podría explicarse por el hecho de que el olfato se preocupa más por detectar la presencia o ausencia de olores que por la detección cuantitativa de sus intensidades.

TRANSMISIÓN DE SEÑALES DE OLOR AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las porciones olfativas del cerebro estuvieron entre las primeras estructuras cerebrales desarrolladas en animales primitivos, y gran parte del resto del cerebro se desarrolló alrededor de estos comienzos olfatorios. De hecho, parte del cerebro que originalmente estaba al servicio del olfato evolucionó posteriormente hacia las estructuras cerebrales basales que controlan las emociones y otros aspectos del comportamiento humano; llamamos a este sistema el*sistema límbico*, como se discutió en Capítulo 59.

Transmisión de señales olfativas al bulbo olfatorio. los *bulbo olfatorio* se muestra en **Figura 54-5.**. Las fibras del nervio olfatorio que van hacia atrás desde el bulbo se denominan*nervio craneal I*, o la *tracto olfativo*. En realidad, tanto el tracto como el bulbo son una excrecencia anterior de tejido cerebral desde la base del cerebro; la ampliación bulbosa en su extremo, el*bulbo olfatorio*, se encuentra sobre el *lámina cribosa*, que separa la cavidad cerebral de los tramos superiores de la cavidad nasal. La placa cribiforme tiene múltiples perforaciones pequeñas a través de las cuales un número igual de pequeños nervios pasan hacia arriba desde la membrana olfatoria en la cavidad nasal para ingresar al bulbo olfatorio en la cavidad craneal.

Figura 54-3. demuestra la estrecha relación entre el *células olfativas* en la membrana olfatoria y el bulbo olfatorio, mostrando axones cortos de las células olfativas terminando en múltiples estructuras globulares en el bulbo olfatorio llamado *glomérulos*. Cada bulbo tiene varios miles de tales glomérulos, cada uno de los cuales es el término de aproximadamente 25.000 axones de células olfativas. Cada glomérulo también es el término de las dendritas de aproximadamente 25*células mitrales* y unos 60 más pequeños *células copetudas*, cuyos cuerpos celulares se encuentran en el bulbo olfatorio superior a los glomérulos. Estas dendritas reciben sinapsis de las neuronas de las células olfativas; las células mitrales y en penacho envían axones a través del tracto olfatorio para transmitir señales olfativas a niveles más altos en el sistema nervioso central.

Algunas investigaciones han sugerido que diferentes glomérulos responden a diferentes olores. Es posible que glomérulos específicos sean la clave real para el análisis de diferentes señales de olor transmitidas al sistema nervioso central.

Vías olfativas primitivas y más nuevas hacia el sistema nervioso central

El tracto olfatorio ingresa al cerebro en la unión anterior entre el encéfalo y el cerebro; allí, el tracto se divide en dos vías, como se muestra en**Figura 54-5.**, uno que pasa medialmente en el *área olfativa medial* del tronco encefálico y el otro pasa lateralmente en el *área olfativa lateral*. El área olfativa medial representa un sistema olfativo muy primitivo, mientras que el área olfativa lateral es la entrada a lo siguiente: (1) un sistema olfativo menos antiguo; y (2) un sistema más nuevo.

ThePrimitiveOlfactorySystem: el área de TheMedialOlfactory. El área olfativa medial consiste en un grupo de núcleos ubicados en las porciones mediobasales del cerebro inmediatamente antes del hipotálamo. Los más conspicuos son los*núcleos septales*, que son núcleos de la línea media que se alimentan del hipotálamo y otras porciones primitivas del sistema límbico del cerebro. Ésta es el área del cerebro más preocupada por la conducta básica (como se describe enCapítulo 59). La importancia de esta zona olfativa

medial se comprende mejor si se tiene en cuenta lo que sucede en los animales.

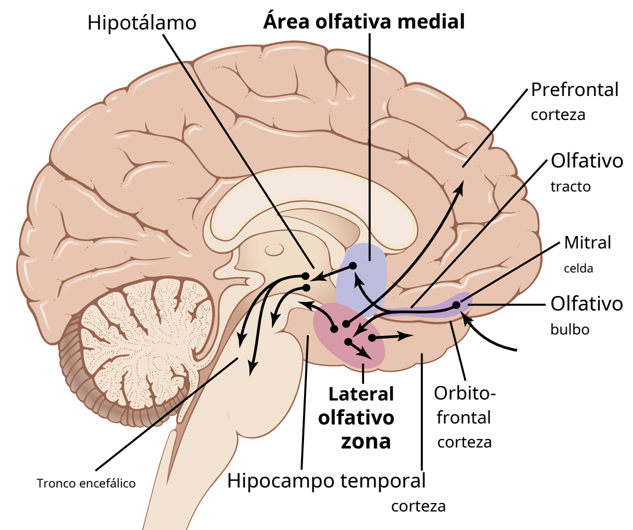


Figura 54-5. Conexiones neuronales del sistema olfativo.

cuando se eliminan las áreas olfativas laterales en ambos lados del cerebro, y solo queda el sistema medial. La eliminación de estas áreas difícilmente afecta las respuestas más básicas al olfato, como lamer los labios, la salivación y otras respuestas de alimentación causadas por el olor de la comida o por impulsos emocionales básicos asociados con el olfato. Por el contrario, la eliminación de las áreas laterales elimina los reflejos condicionados olfatorios más complicados.

El sistema olfativo menos antiguo: el área olfativa lateral. La zona olfativa lateral se compone principalmente de la *prepiriforme* y *corteza piriforme* más el *porción cortical de los núcleos amigdaloides*. Desde estas áreas, las vías de señales pasan a casi todas las porciones del sistema límbico, especialmente a porciones menos primitivas como el hipocampo, que parecen ser las más importantes para aprender a gustar o disgustar ciertos alimentos dependiendo de la experiencia que uno tenga con ellos. Por ejemplo, se cree que esta zona olfativa lateral y sus múltiples conexiones con el sistema conductual límbico hacen que una persona desarrolle una aversión absoluta a los alimentos que le han provocado náuseas y vómitos.

Una característica importante del área olfativa lateral es que muchas vías de señal de esta área también alimentan directamente a un *parte más antigua de la corteza cerebral* llamó al *paleocorteza* en el *porción anteromedial del lóbulo temporal*. Esta área es la única área de toda la corteza cerebral donde las señales sensoriales pasan directamente a la corteza sin pasar primero por el tálamo.

El camino más nuevo. Se ha encontrado una vía olfativa más nueva que atraviesa el tálamo, pasa al núcleo tálamo dorsomedial y luego al cuadrante lateroposterior de la corteza orbitofrontale. Sobre la base de estudios en monos, este sistema más nuevo probablemente ayude en el análisis consciente del olor.

Resumen. Por lo tanto, parece haber una *primitivo* sistema olfativo que sirve a los reflejos olfativos básicos, un *menos viejo* sistema que proporciona un control automático pero parcialmente aprendido de la ingesta de alimentos y la aversión a los alimentos tóxicos y no saludables, y un *más nuevo* sistema que es comparable a la mayoría de los otros sistemas sensoriales corticales y se utiliza para la percepción consciente y el análisis del olfato.

Control centrífugo de la actividad en el bulbo olfatorio por parte del sistema nervioso central. Muchas fibras nerviosas que se originan en las porciones olfativas del cerebro pasan desde el cerebro hacia el exterior hacia el tracto olfatorio hasta el bulbo olfatorio (es decir, centrífugamente desde el cerebro a la periferia). Estas fibras nerviosas terminan en un gran número de pequeñas*células granulosas* ubicado entre las células mitral y en penacho en el bulbo olfatorio. Las células granulares envían señales inhibitorias a las células mitrales y en penacho. Esta retroalimentación inhibitoria puede ser un medio para agudizar la capacidad específica de una persona para distinguir un olor de otro.

Bibliografía

Augustine V, Gokce SK, Oka Y: Sensores periféricos y centrales de la regulación del apetito subyacente. Trends Neurosci 41: 526, 2018.

Avau B, Depoortere I: La amarga verdad sobre los receptores del gusto amargo: más allá de sentir amargo en la cavidad bucal. Acta Physiol (Oxf) 216: 407, 2016.

Besnard P, Passilly-Degrace P, Khan NA: Taste of fat: una sexta modalidad de sabor? Physiol Rev 96: 151, 2016.

Buck LB. La arquitectura molecular de la detección de olores y feromonas en mamíferos. Celda 100: 611, 2000.

Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ, Zuker CS: Los receptores y las células para el gusto de los mamíferos. Nature 444: 288, 2006.

Lodovichi C, Belluscio L: Receptores de olor en la formación de los circuitos del bulbo olfatorio. Fisiología (Bethesda) 27: 200, 2012.

Mizrahi A: La naturaleza rígida y blanda del mapa olfativo. Trends Neurosci 41: 872, 2018.

Mori K, Takahashi YK, Igarashi KM, Yamaguchi M: Mapas de características moleculares olorosas en el bulbo olfativo de mamíferos. Physiol Rev 86: 409, 2006.

Palmer RK: una perspectiva farmacológica sobre el estudio del gusto. Pharmacol Rev 71:20, 2019.

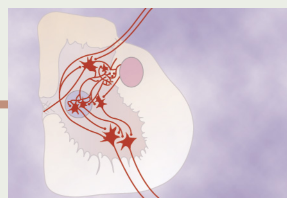
Roper SD: El sabor de la sal de mesa. Arco de Pflugers. 467: 457, 2015. Roper SD, Chaudhari N: Papilas gustativas: células, señales y sinapsis. Nat Rev Neurosci 18: 485, 2017.

Schier LA, Spector AC: Las propiedades funcionales y neurobiológicas del mal gusto. Physiol Rev 99: 605, 2019.

Smith DV, Margolskee RF: Dar sentido al gusto. Sci Am 284: 32, 2001.

Tizzano M, Finger TE: Quimiosensores en la nariz: guardianes de las vías respiratorias. Fisiología (Bethesda) 28:51, 2013.

Yarmolinsky DA, Zuker CS, Ryba NJ: Sentido común sobre el gusto: de mamíferos a insectos. Celda 16; 139: 234, 2009.



CAPÍTULO 5 5

UN ITXI

Funciones motoras de la médula espinal; el cordón refleja

La información sensorial se integra en todos los niveles del sistema nervioso y provoca respuestas motoras apropiadas que comienzan en la médula espinal con reflejos musculares relativamente simples, se extienden hacia el tallo cerebral con respuestas más complicadas y finalmente se extienden al cerebro, donde el músculo más complicado las habilidades están controladas.

En este capítulo, discutimos el control de la función muscular de la médula espinal. Sin los circuitos neuronales especiales del cordón, incluso los sistemas de control motor más complejos del cerebro no podrían provocar ningún movimiento muscular intencionado. Por ejemplo, no existe un circuito neuronal en ninguna parte del cerebro que provoque los movimientos específicos de vaivén de las piernas que se requieren para caminar. En cambio, los circuitos para estos movimientos están en el cordón y el cerebro simplemente envía*mando* señales a la médula espinal para poner en movimiento el proceso de caminar.

No menospreciemos el papel del cerebro. El cerebro da instrucciones que controlan las actividades secuenciales del cordón, por ejemplo, para promover los movimientos de giro cuando se requieren, para inclinar el cuerpo hacia adelante durante la aceleración, para cambiar los movimientos de caminar a saltar según sea necesario y para monitorear continuamente y controlar el equilibrio. Todo esto se hace a través de señales “analíticas” y de “comando” generadas en el cerebro. Sin embargo, también se requieren los numerosos circuitos neuronales de la médula espinal que son los objetos de los comandos. Estos circuitos proporcionan todo menos una pequeña fracción del control directo de los músculos.

ORGANIZACIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL PARA FUNCIONES MOTORAS

La materia gris del cordón es el área integradora de los reflejos del cordón. **Figura 55-1** muestra la organización típica de la materia gris del cordón en un solo segmento de cordón. Las señales sensoriales ingresan al cordón casi en su totalidad a través de las raíces sensoriales, también conocidas como*posterior* o *raíces dorsales*. Después de entrar en el cordón, cada señal sensorial viaja a dos destinos separados: una rama del nervio sensorial termina casi inmediatamente en la materia gris del cordón y provoca reflejos segmentarios locales del cordón y otros efectos locales; otra rama transmite señales a mayor niveles del sistema nervioso, es decir, a niveles superiores en el cordón, el tronco encefálico o incluso la corteza cerebral, como se describe en capítulos anteriores.

Cada segmento de la médula espinal (al nivel de cada nervio espinal) tiene varios millones de neuronas en su materia gris. Aparte de las neuronas de retransmisión sensoriales que se comentaron en los capítulos 48 y 49, las otras neuronas son de dos tipos: (1) *neuronas motoras anteriores* y 2) *interneuronas.*

Neuronas motoras anteriores. En cada segmento de los cuernos anteriores de la sustancia gris del cordón se encuentran varios miles de neuronas que son entre un 50 y un 100% más grandes que la mayoría de las demás y se denominan *neuronas motoras anteriores* (**Figura 55-2.**). Dan lugar a las fibras nerviosas que salen del cordón a través de las raíces anteriores e inervan directamente las fibras del músculo esquelético. Las neuronas son de dos tipos, *neuronas motoras alfa* y *neuronas motoras gamma.*

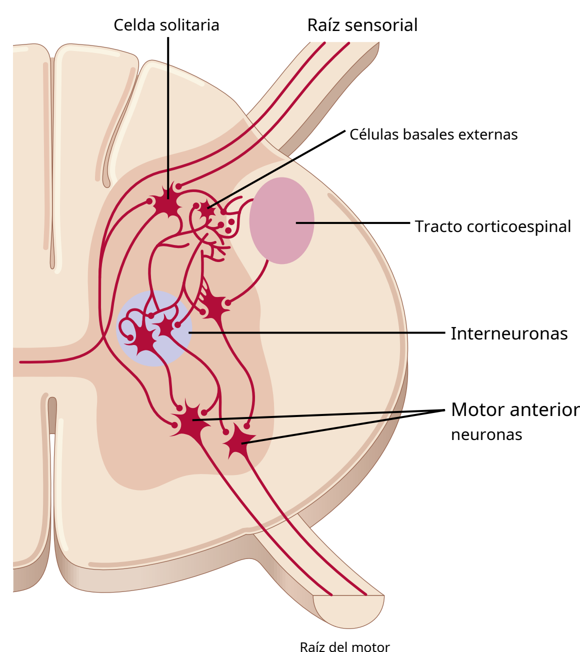


Figura 55-1. Conexiones de fibras sensoriales periféricas y fibras corticoespinales con las interneuronas y neuronas motoras anteriores de la médula espinal.

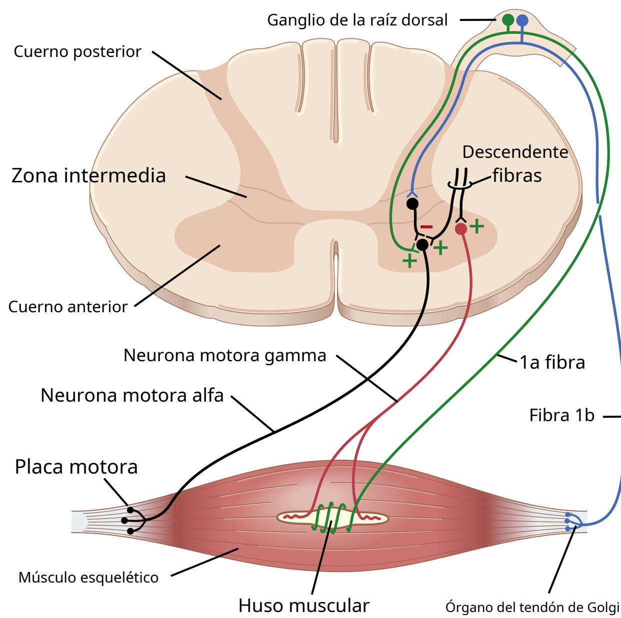


Figura 55-2. Fibras sensoriales periféricas y neuronas motoras anteriores que inervan el músculo esquelético.

Neuronas motoras alfa. Las neuronas motoras alfa dan lugar a grandes fibras nerviosas motoras alfa (Aα) de tipo A, con un diámetro medio de 14 micrómetros; estas fibras se ramifican muchas veces después de entrar en el músculo e inervan las fibras musculares esqueléticas grandes. La estimulación de una sola fibra nerviosa alfa excita de tres a varios cientos de fibras del músculo esquelético, que se denominan colectivamente*unidad de motor.*
La transmisión de los impulsos nerviosos a los músculos esqueléticos y su estimulación de las unidades motoras musculares se describen en los capítulos 6 y 7.

Neuronas motoras gamma. Junto con las motoneuronas alfa, que excitan la contracción de las fibras del músculo esquelético, aproximadamente la mitad de muchas más pequeñas *neuronas motoras gamma* se encuentran en los cuernos anteriores de la médula espinal. Estas neuronas motoras gamma transmiten impulsos a través de fibras nerviosas motoras tipo A gamma (Aγ) mucho más pequeñas, con un promedio de 5 micrómetros de diámetro, que van a fibras musculares esqueléticas pequeñas y especiales llamadas*fibras intrafusales,* se muestra en la **Figuras 55-2** y **55-3**. Estas fibras constituyen el medio de la*huso muscular,* que ayuda a controlar el "tono" muscular básico, como se explica más adelante en este capítulo.

Interneuronas. Las interneuronas están presentes en todas las áreas de la sustancia gris del cordón, en los cuernos dorsales, los cuernos anteriores y las áreas intermedias entre ellos, como se muestra en **Figura 55-1**. Estas células son unas 30 veces más numerosas que las neuronas motoras anteriores. Son pequeños y muy excitables, a menudo exhiben actividad espontánea y pueden disparar tan rápidamente como 1500 veces por segundo. Tienen muchas interconexiones entre sí, y muchas de ellas también hacen sinapsis directamente con las neuronas motoras anteriores, como se muestra en**Figura 55-1**. Las interconexiones entre las interneuronas y las neuronas motoras anteriores son responsables de la mayoría de las funciones integradoras de la médula espinal que se comentan en el resto de este capítulo.

Esencialmente todos los diferentes tipos de circuitos neuronales descritos en Capítulo 47 se encuentran en el conjunto de células de interneuronas de la médula espinal, incluyendo *divergente, convergente, descarga repetitiva,* y otros tipos de circuitos. En este capítulo, examinamos muchas aplicaciones de estos diferentes circuitos en la realización de acciones reflejas específicas por parte de la médula espinal.

Solo unas pocas señales sensoriales entrantes de los nervios espinales o señales del cerebro terminan directamente en las neuronas motoras anteriores. En cambio, casi todas estas señales se transmiten primero a través de interneuronas, donde se procesan adecuadamente. Así, en**Figura 55-1**, se muestra que el tracto corticoespinal del cerebro termina casi por completo en las interneuronas espinales, donde las señales de este tracto se combinan con señales de otros tractos espinales o nervios espinales antes de finalmente converger en las neuronas motoras anteriores para controlar la función muscular.

Las células Renshaw transmiten señales inhibidoras al entorno ing neuronas motoras. También se encuentran en los cuernos anteriores de la médula espinal, en estrecha asociación con las neuronas motoras, una gran cantidad de neuronas pequeñas llamadas *Células de Renshaw.* Casi inmediatamente después de que el axón de la motoneurona anterior abandona el cuerpo de la neurona, las ramas colaterales del axón pasan a las células de Renshaw adyacentes. Las células de Renshaw son*células inhibidoras* que transmiten señales inhibitorias a las neuronas motoras circundantes. Por lo tanto, la estimulación de cada neurona motora tiende a inhibir las neuronas motoras adyacentes, un efecto llamado*inhibición lateral.* El sistema motor usa esta inhibición lateral para enfocar, o agudizar, sus señales de la misma manera que el sistema sensorial usa el mismo principio para permitir la transmisión constante de la señal primaria en la dirección deseada mientras suprime la tendencia de las señales a extenderse lateralmente.

Conexiones multisegmentales de un nivel de la médula espinal a otros niveles: fibras propioespinales. Más de la mitad de todas las fibras nerviosas que ascienden y descienden en la médula espinal son *fibras proprioespinales.* Estas fibras van de un segmento del cordón a otro. Además, a medida que las fibras sensoriales ingresan al cordón desde las raíces posteriores del cordón, se bifurcan y se ramifican tanto hacia arriba como hacia abajo por la médula espinal; algunas de las ramas transmiten señales a solo uno o dos segmentos, mientras que otras transmiten señales a muchos segmentos. Estas fibras propioespinales ascendentes y descendentes de la médula proporcionan vías para la*reflejos multisegmentales* que se describen más adelante en este capítulo, incluidos los reflejos que coordinan movimientos simultáneos en las extremidades anteriores y posteriores.

RECEPTORES SENSORIALES MUSCULARES (HUSOS MUSCULARES Y ÓRGANOS TENDÓNICOS DE GOLGI) Y SUS FUNCIONES EN EL CONTROL MUSCULAR

El control adecuado de la función muscular requiere no solo la excitación del músculo por las neuronas motoras anteriores de la médula espinal, sino también una retroalimentación continua de la información sensorial.

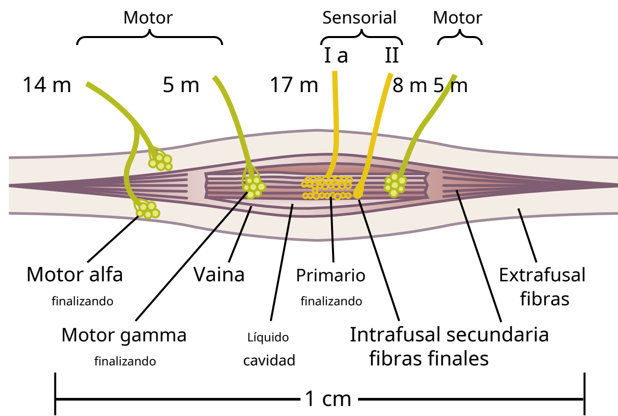


Figura 55-3. Huso muscular, que muestra su relación con las grandes fibras musculares esqueléticas extrafusales. Obsérvese también la inervación motora y sensorial del huso muscular.

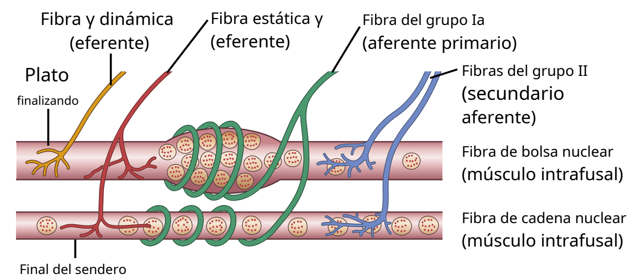


Figura 55-4. Detalles de las conexiones nerviosas de la bolsa nuclear y las fibras del huso muscular de la cadena nuclear. *(Modificado de Stein RB: Control periférico de movimiento. Physiol Rev 54: 225, 1974.)*

desde cada músculo hasta la médula espinal, indicando el estado funcional de cada músculo en cada instante. Es decir, ¿cuál es la longitud del músculo, cuál es su tensión instantánea y con qué rapidez cambia su longitud o tensión? Para proporcionar esta información, los músculos y sus tendones reciben abundantemente dos tipos especiales de receptores sensoriales: (1)*husos musculares* (ver **Figura 55-2.**), que se distribuyen por el vientre del músculo y envían información al sistema nervioso sobre la longitud del músculo o la tasa de cambio de longitud, y (2) *Órganos del tendón de Golgi* (ver **Figuras 55-2** y **55-8**), que se encuentran en los tendones de los músculos y transmiten información sobre la tensión del tendón o la tasa de cambio de tensión.

Las señales de estos dos receptores tienen casi en su totalidad el propósito del control intrínseco de los músculos. Operan casi por completo a nivel subconsciente. Aun así, transmiten enormes cantidades de información no solo a la médula espinal sino también al cerebelo e incluso a la corteza cerebral, lo que ayuda a que estas partes del sistema nervioso funcionen para controlar la contracción muscular.

FUNCIÓN RECEPTOR DEL HUSILLO MUSCULAR

Estructura e inervación motora del huso muscular. La organización del huso muscular se muestra en **Figura 55-3.**. Cada eje tiene de 3 a 10 milímetros de largo. Está construido alrededor de 3 a 12 pequeños*fibras musculares intrafusales* que son puntiagudos en sus extremos y unidos al glicocáliz de los grandes circundantes *extrafusal* fibras del músculo esquelético (Video 55-1).

Cada fibra de músculo intrafusal es una diminuta fibra de músculo esquelético. Sin embargo, la región central de cada una de estas fibras, es decir, el área a medio camino entre sus dos extremos, tiene pocos o ningún filamento de actina y miosina. Por tanto, esta parte central no se contrae cuando lo hacen los extremos. En cambio, funciona como un receptor sensorial, como se describe más adelante. Las porciones finales que se contraen están excitadas por pequeñas*fibras nerviosas motoras gamma* que se originan a partir de neuronas motoras gamma pequeñas de tipo A en los cuernos anteriores de la médula espinal, como se describió anteriormente. Estas fibras nerviosas motoras gamma también se denominan*fibras eferentes gamma,* en contraposición a la gran *fibras alfa eferentes* (fibras nerviosas tipo Aα) que inervan el músculo esquelético extrafusal.

Inervación sensorial del huso muscular. La porción receptora del huso muscular es su porción central. Como se muestra en **Figura 55-3.** y con más detalle en **Figura 55-4.**, las fibras sensoriales se originan en esta área y son estimuladas por el estiramiento de esta porción media del huso. Se puede ver fácilmente que el receptor del huso muscular se puede excitar de dos formas:

1. Alargar todo el músculo estira la mitad porción del huso y, por lo tanto, excita al receptor.
2. Incluso si la longitud de todo el músculo no cambia, la contracción de las porciones terminales de las fibras intrafusales del huso estira la porción media del huso y, por lo tanto, excita al receptor.

Dos tipos de terminaciones sensoriales, el *aferente primario* y *terminaciones aferentes secundarias,* se encuentran en esta zona receptora central del huso muscular.

Final primario. En el centro del área del receptor, una gran fibra nerviosa sensorial rodea la porción central de cada fibra intrafusal, formando la *terminación aferente primaria* o *terminación anuloespiral.* Esta fibra nerviosa es una fibra de tipo Ia con un diámetro medio de 17 micrómetros y transmite señales sensoriales a la médula espinal a una velocidad de 70 a 120 m / seg, tan rápidamente como cualquier tipo de fibra nerviosa en todo el cuerpo.

Final secundario. Por lo general, una, pero a veces dos fibras nerviosas sensoriales más pequeñas, fibras de tipo II con un diámetro promedio de 8 micrómetros, inervan la región receptora en uno o ambos lados de la terminación primaria, como se muestra en **Figuras 55-3** y **55-4**. Este final sensorial se llama*terminación aferente secundaria;* a veces rodea las fibras intrafusales de la misma manera que la fibra de tipo Ia, pero a menudo se extiende como las ramas de un arbusto.

División de las fibras intrafusales en fibras de bolsa nuclear y de cadena nuclear: respuestas dinámicas y estáticas del huso muscular. También hay dos tipos de fibras intrafusales del huso muscular: (1) *fibras musculares de la bolsa nuclear* (uno a tres en cada huso), en el que varios músculos

Los núcleos de fibra se congregan en "bolsas" expandidas en la parte central del área del receptor, como lo muestra la fibra superior en **Figura 55-4.**, y 2) *fibras de cadena nuclear* (tres a nueve), que son aproximadamente la mitad de grande en diámetro y la mitad de largo que las fibras de la bolsa nuclear y tienen núcleos alineados en una cadena a lo largo del área del receptor, como se muestra en la fibra inferior en la figura. La terminación nerviosa sensorial primaria está excitada por las fibras intrafusales de la bolsa nuclear *y* las fibras de la cadena nuclear. Por el contrario, la terminación secundaria suele estar excitada solo por las fibras de la cadena nuclear. Estas relaciones se muestran en **Figura 55-4.**.

Las terminaciones primaria y secundaria responden a la longitud del receptor: respuesta "estática". Cuando se estira la porción receptora del huso muscular *despacio,* el número de impulsos transmitidos desde las terminaciones primaria y secundaria aumenta casi directamente en proporción al grado de estiramiento, y las terminaciones continúan transmitiendo estos impulsos durante varios minutos. Este efecto se llama *respuesta estática* del receptor del huso, lo que significa que tanto la terminación primaria como la secundaria continúan transmitiendo sus señales durante al menos varios minutos si el huso muscular permanece estirado.

El final primario (pero no el secundario) responde a la tasa de cambio de la longitud del receptor: respuesta "dinámica". Cuando la longitud del receptor del huso aumenta repentinamente, se estimula poderosamente la terminación primaria (pero no la secundaria). Este estímulo del final primario se llama *respuesta dinámica,* lo que significa que la terminación primaria responde de manera extremadamente activa a un rápido *tasa de cambio* en longitud del husillo. Incluso cuando la longitud de un receptor del huso aumenta solo una fracción de un micrómetro durante solo una fracción de segundo, el receptor primario transmite un gran número de impulsos en exceso a la gran fibra nerviosa sensorial de 17 micrómetros, *pero solo mientras la longitud está aumentando.* Tan pronto como la longitud deja de aumentar, esta tasa adicional de descarga de impulso vuelve al nivel de la respuesta estática mucho más pequeña que todavía está presente en la señal.

Por el contrario, cuando el receptor del huso se acorta, se producen señales sensoriales exactamente opuestas. Por lo tanto, la terminación primaria envía señales extremadamente fuertes, positivas o negativas, a la médula espinal para informarle de cualquier cambio en la longitud del receptor del huso.

Control de la intensidad de las respuestas estáticas y dinámicas por parte de los nervios motores gamma. Los nervios motores gamma del huso muscular se pueden dividir en dos tipos: *gamma-dinámico (gamma-d)* y *gammastatic (gamma-s).* El primero de estos nervios motores gamma excita principalmente las fibras intrafusales de la bolsa nuclear y el segundo excita principalmente las fibras intrafusales de la cadena nuclear. Cuando las fibras gamma-d excitan las fibras de la bolsa nuclear, la respuesta dinámica del huso muscular aumenta enormemente, mientras que la respuesta estática apenas se ve afectada. Por el contrario, la estimulación de las fibras gamma-s, que excitan las fibras de la cadena nuclear, aumenta la estática

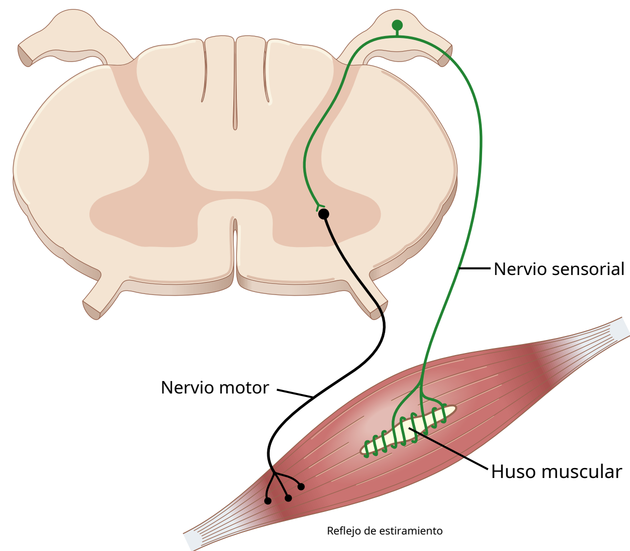


Figura 55-5. Circuito neuronal del reflejo de estiramiento.

respuesta mientras que tiene poca influencia en la respuesta dinámica. Los párrafos siguientes ilustran que estos dos tipos de respuestas del huso muscular son importantes en diferentes tipos de control muscular.

Descarga continua de los ejes musculares en condiciones normales. Normalmente, cuando hay algún grado de excitación del nervio gamma, los husos musculares emiten impulsos nerviosos sensoriales de forma continua. Estirar los ejes musculares aumenta la velocidad de disparo, mientras que acortar el eje disminuye la velocidad de disparo. Por lo tanto, los husos pueden enviar a la médula espinal ya sea *señales positivas* (mayor número de impulsos para indicar el estiramiento de un músculo) o *señales negativas* (número reducido de impulsos) para indicar que el músculo no está estirado.

REFLEJO DE ESTIRAMIENTO MUSCULAR

La manifestación más simple de la función del huso muscular es la *reflejo de estiramiento muscular.* Siempre que un músculo se estira repentinamente, la excitación de los husos provoca la contracción refleja de las grandes fibras del músculo esquelético del músculo estirado y de los músculos sinérgicos estrechamente aliados.

Circuito neuronal del reflejo de estiramiento. Figura 55-5. demuestra el circuito básico del reflejo de estiramiento del huso muscular, mostrando una fibra nerviosa propioceptora de tipo Ia que se origina en un huso muscular y entra en una raíz dorsal de la médula espinal. Una rama de esta fibra va directamente al cuerno anterior de la sustancia gris del cordón y hace sinapsis con las neuronas motoras anteriores que envían las fibras nerviosas motoras de regreso al mismo músculo del que se originó la fibra del huso muscular. Por lo tanto, este *vía monosináptica* permite que una señal refleja regrese con el menor retraso posible al músculo después de la excitación del huso. La mayoría de las fibras de tipo II del huso muscular terminan en múltiples interneuronas en la sustancia gris del cordón, y estas transmiten señales retardadas a las neuronas motoras anteriores o cumplen otras funciones.

Reflejos de estiramiento dinámico y reflejos de estiramiento estático. El reflejo de estiramiento se puede dividir en dos componentes: el reflejo de estiramiento dinámico y el reflejo de estiramiento estático. los*reflejo de estiramiento dinámico* es provocada por potentes señales dinámicas transmitidas desde las terminaciones sensoriales primarias de los husos musculares, causadas por un rápido estiramiento o desestiramiento. Es decir, cuando un músculo se estira o suelta repentinamente, se transmite una señal fuerte a la médula espinal, lo que provoca una contracción refleja (o disminución de la contracción) instantánea fuerte del mismo músculo del que se originó la señal. Por lo tanto,*el reflejo funciona para oponerse a cambios repentinos en la longitud del músculo.*

El reflejo de estiramiento dinámico termina en una fracción de segundo después de que el músculo se ha estirado (o no estirado) a su nueva longitud, pero luego se debilita. *reflejo de estiramiento estático* continúa durante un período prolongado a partir de entonces. Este reflejo es provocado por las señales continuas del receptor estático transmitidas por las terminaciones primarias y secundarias. La importancia del reflejo de estiramiento estático es que hace que el grado de contracción muscular permanezca razonablemente constante, excepto cuando el sistema nervioso de la persona específicamente desea lo contrario.

Función de "amortiguación" de los reflejos de estiramiento dinámico y estático en la contracción muscular suavizante. Una función especialmente importante del reflejo de estiramiento es su capacidad para prevenir la oscilación o las sacudidas de los movimientos corporales, que es una *mojadura,* o suavizado, función.

Las señales de la médula espinal a menudo se transmiten a un músculo de forma irregular, aumentando en intensidad durante unos pocos milisegundos, luego disminuyendo en intensidad, luego cambiando a otro nivel de intensidad, y así sucesivamente. Cuando el aparato del huso muscular no funciona satisfactoriamente, la contracción del músculo es entrecortada durante el transcurso de dicha señal. Este efecto se demuestra en**Figura 55-6.**. En la parte A, el reflejo del huso muscular del músculo excitado está intacto. Tenga en cuenta que la contracción es relativamente suave, aunque el nervio motor del músculo se excita a una frecuencia lenta de solo ocho señales por segundo. La parte B ilustra el mismo experimento en un animal cuyos nervios sensoriales del huso muscular habían sido seccionados 3 meses antes. Tenga en cuenta la contracción muscular suave. Por lo tanto,

Figura 55-6.*A* Demuestra gráficamente la capacidad del mecanismo de amortiguación para suavizar las contracciones del músculo, aunque las señales de entrada primarias al sistema motor del músculo pueden ser espasmódicas. Este efecto también se puede llamar*promediado de la señal* función del reflejo del huso muscular.

PAPEL DEL HUSILLO MUSCULAR EN LA ACTIVIDAD MOTRIZ VOLUNTARIA

Para comprender la importancia del sistema eferente gamma, se debe reconocer que el 31% de todas las fibras nerviosas motoras del músculo son fibras eferentes gamma pequeñas de tipo A en lugar de fibras motoras alfa de tipo A grandes. Siempre que las señales se transmiten desde la corteza motora o desde cualquier otra área del cerebro a las motoneuronas alfa, en la mayoría de los casos las motoneuronas gamma son

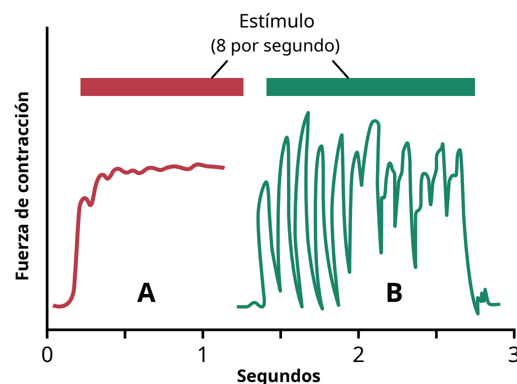


Figura 55-6. Contracción muscular causada por una señal de la médula espinal en dos condiciones. Se representan la curva A, en un músculo normal, y la curva B, en un músculo cuyos husos musculares fueron denervados por la sección de las raíces posteriores del cordón 82 días antes. Nótese el efecto suavizante del reflejo del huso muscular en la curva A.*(Modificado de Creed RS, Denney-Brown D, Eccles JC, et al: Reflex Activity of the Spinal Cord. Nueva York: Oxford University Press, 1932.)*

estimulado simultáneamente, un efecto llamado *coactivación* de las motoneuronas alfa y gamma. Este efecto hace que tanto las fibras musculares esqueléticas extrafusales como las fibras musculares intrafusales del huso muscular se contraigan al mismo tiempo.

El propósito de contraer las fibras intrafusales del huso muscular al mismo tiempo que se contraen las fibras del músculo esquelético grande es doble: en primer lugar, evita que la longitud de la porción receptora del huso muscular cambie durante el curso de la contracción total del músculo. Por lo tanto, la coactivación evita que el reflejo del huso muscular se oponga a la contracción del músculo. En segundo lugar, mantiene la función de amortiguación adecuada del huso muscular, independientemente de cualquier cambio en la longitud del músculo. Por ejemplo, si el huso muscular no se contrae ni se relaja junto con las fibras musculares grandes, la parte receptora del huso a veces se agita y, a veces, se estira demasiado, en ningún caso operando en condiciones óptimas para la función del huso.

Áreas cerebrales para el control del sistema motor gamma

El sistema eferente gamma es excitado específicamente por señales del *facilitador bulborreticular* región del tronco encefálico y, en segundo lugar, por impulsos transmitidos al área bulborreticular desde lo siguiente: (1) el *cerebelo;* (2) el *ganglios basales;* y (3) el *corteza cerebral.*

Debido a que el área facilitadora bulborreticular está particularmente relacionada con las contracciones antigravedad, y debido a que los músculos antigravitatorios tienen una densidad especialmente alta de husos musculares, se cree que el mecanismo eferente gamma es importante para amortiguar los movimientos de las diferentes partes del cuerpo al caminar y correr.

El sistema de huso muscular estabiliza la posición del cuerpo durante la acción tensa. Una de las funciones más importantes del sistema de huso muscular es estabilizar la posición del cuerpo durante la acción motora tensa. Para realizar esta función,

la región facilitadora bulborreticular y sus áreas afines del tronco encefálico transmiten señales excitadoras a través de las fibras nerviosas gamma a las fibras musculares intrafusales de los husos musculares. Esta acción acorta los extremos de los husos y estira las regiones receptoras centrales, aumentando así su salida de señal. Sin embargo, si los ejes en ambos lados de cada articulación se activan al mismo tiempo, la excitación refleja de los músculos esqueléticos en ambos lados de la articulación también aumenta, produciendo músculos tensos y tensos que se oponen entre sí en la articulación. El efecto neto es que la posición de la articulación se estabiliza fuertemente, y cualquier fuerza que tienda a mover la articulación de su posición actual se opone a reflejos de estiramiento altamente sensibilizados que operan en ambos lados de la articulación.

Siempre que una persona deba realizar una función muscular que requiera un alto grado de posicionamiento delicado y exacto, la excitación de los husos musculares apropiados mediante señales de la región facilitadora bulborreticular del tronco encefálico estabiliza las posiciones de las articulaciones principales. Esta estabilización ayuda enormemente a realizar los movimientos voluntarios detallados adicionales (de los dedos u otras partes del cuerpo) necesarios para los intrincados procedimientos motores.

Aplicaciones clínicas del reflejo de estiramiento

Casi cada vez que un médico realiza un examen físico en un paciente, provoca múltiples reflejos de estiramiento. El propósito es determinar cuánta excitación de fondo, o "tono", envía el cerebro a la médula espinal. Este reflejo se produce de la siguiente manera.

Las sacudidas de rodilla y otras sacudidas musculares se pueden utilizar para evaluar la sensibilidad de los reflejos de estiramiento. Clínicamente, un método que se utiliza para determinar la sensibilidad de los reflejos de estiramiento es provocar la sacudida de la rodilla y otras sacudidas musculares. La sacudida de la rodilla se puede provocar simplemente golpeando ligeramente el tendón rotuliano con un martillo de reflejos; esta acción estira instantáneamente el músculo cuádriceps y excita un *reflejo de estiramiento dinámico* que hace que la parte inferior de la pierna "se mueva" hacia adelante (Video 55-2). La parte superior de **Figura 55-7.** muestra un miograma del músculo cuádriceps registrado durante una sacudida de la rodilla.

Pueden obtenerse reflejos similares en casi cualquier músculo del cuerpo, ya sea golpeando el tendón del músculo o golpeando el vientre del músculo mismo. En otras palabras, el estiramiento repentino de los ejes musculares es todo lo que se requiere para provocar un reflejo de estiramiento dinámico.

Los neurólogos utilizan las sacudidas musculares para evaluar el grado de facilitación de los centros de la médula espinal. Cuando se transmiten un gran número de impulsos facilitadores desde las regiones superiores del sistema nervioso central al cordón, las sacudidas musculares se exageran mucho. Por el contrario, si los impulsos facilitadores se deprimen o se anulan, las sacudidas musculares se debilitan considerablemente o están ausentes. Estos reflejos se utilizan con mayor frecuencia para determinar la presencia o ausencia de espasticidad muscular causada por lesiones en las áreas motoras del cerebro o enfermedades que excitan el área facilitadora bulborreticular del tronco encefálico. Normalmente, grande *lesiones en las áreas motoras de la corteza cerebral* pero no en las áreas de control motor inferiores (especialmente las lesiones causadas por accidentes cerebrovasculares o tumores cerebrales) causan espasmos musculares muy exagerados en los músculos del lado opuesto del cuerpo.

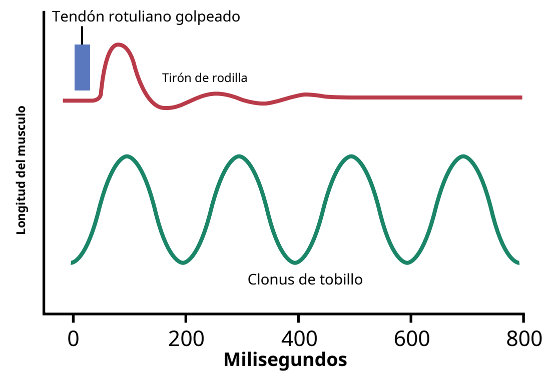


Figura 55-7. Miogramas registrados del músculo cuádriceps durante la provocación del reflejo rotuliano *(encima)* y del músculo gastrocnemio durante el clonus del tobillo *(debajo).*

Clonus: oscilación de las sacudidas musculares. Bajo algunos condiciones, las sacudidas musculares pueden oscilar, un fenómeno llamado *clonus* (ver miograma inferior, **Figura 55-7.**). La oscilación se puede explicar particularmente bien en relación con el clonus del tobillo, como sigue.

Si una persona que está parada sobre las puntas de los pies de repente deja caer su cuerpo hacia abajo y estira los músculos gastrocnemios, los impulsos reflejos de estiramiento se transmiten desde los husos musculares hasta la médula espinal. Estos impulsos excitan de forma refleja el músculo estirado, que vuelve a levantar el cuerpo. Después de una fracción de segundo, la contracción refleja del músculo se extingue y el cuerpo vuelve a caer, estirando así los ejes por segunda vez. Una vez más, un reflejo de estiramiento dinámico eleva el cuerpo, pero este también desaparece después de una fracción de segundo y el cuerpo cae una vez más para comenzar un nuevo ciclo. De esta manera, el reflejo de estiramiento del músculo gastrocnemio continúa oscilando, a menudo durante períodos prolongados, lo que es clonus.

Clonus normalmente ocurre sólo cuando el reflejo de estiramiento está muy sensibilizado por impulsos facilitadores del cerebro. Por ejemplo, en un animal descerebrado en el que los reflejos de estiramiento están muy facilitados, el clonus se desarrolla fácilmente. Para determinar el grado de facilitación de la médula espinal, los neurólogos examinan a los pacientes para detectar clonus estirando repentinamente un músculo y aplicándole una fuerza de estiramiento constante. Si se produce clonus, es seguro que el grado de facilitación será alto.

REFLEJO TENDÓNICO GOLGI

El órgano del tendón de Golgi ayuda a controlar la tensión muscular. El órgano tendinoso de Golgi, que se muestra en **Figura 55-8.**, es un receptor sensorial encapsulado a través del cual pasan las fibras de los tendones musculares. Alrededor de 10 a 15 fibras musculares suelen estar conectadas a cada órgano del tendón de Golgi, y el órgano se estimula cuando este pequeño haz de fibras musculares se "tensa" al contraer o estirar el músculo. Por lo tanto, la principal diferencia en la excitación del órgano tendinoso de Golgi frente al huso muscular es que *el huso detecta la longitud del músculo y los cambios en la longitud del músculo,* mientras que *el órgano tendinoso detecta la tensión muscular* como lo refleja la tensión en sí misma.

El órgano tendinoso, como el receptor principal del huso muscular, tiene tanto un *respuesta dinámica* y un *respuesta estática,* reaccionando intensamente cuando la tensión muscular

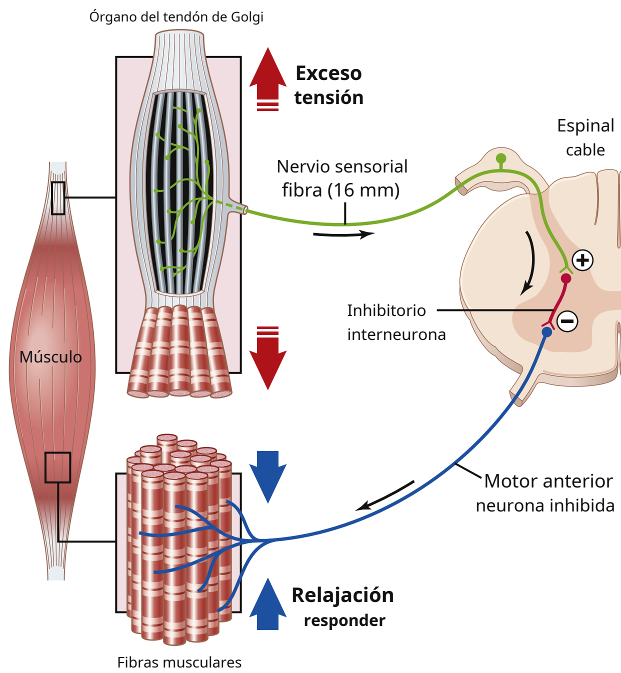


Figura 55-8. Reflejo del tendón de Golgi. La tensión excesiva del músculo estimula los receptores sensoriales en el órgano tendinoso de Golgi. Las señales de los receptores se transmiten a través de una fibra nerviosa aferente sensorial que excita una interneurona inhibidora en la médula espinal, inhibiendo la actividad de la motoneurona anterior, provocando la relajación muscular y protegiendo al músculo contra una tensión excesiva.

aumenta repentinamente (la respuesta dinámica) pero se estabiliza en una fracción de segundo a un nivel más bajo de disparo en estado estable que es casi directamente proporcional a la tensión muscular (la respuesta estática). Así, los órganos tendinosos de Golgi proporcionan al sistema nervioso información instantánea sobre el grado de tensión en cada pequeño segmento de cada músculo.

Transmisión de impulsos del órgano tendinoso al sistema nervioso central. Las señales del órgano tendinoso se transmiten a través de fibras nerviosas de tipo Ib grandes y de conducción rápida que tienen un diámetro promedio de 16 micrómetros, solo un poco más pequeñas que las de las terminaciones primarias del huso muscular. Estas fibras, como las de las terminaciones del huso primario, transmiten señales a áreas locales del cordón y, después de hacer sinapsis en un asta dorsal del cordón, a través de vías largas de fibras como los tractos espinocerebelosos hacia el cerebelo y a través de otros tractos más al cerebro. corteza cerebral. La señal del cable local excita un solo*inhibitorio* interneurona que inhibe la motoneurona anterior. Este circuito local inhibe directamente el músculo individual sin afectar a los músculos adyacentes. La relación entre las señales al cerebro y la función del cerebelo y otras partes del cerebro para el control muscular se analiza enCapitulo 57.

El reflejo tendinoso previene la tensión excesiva en el músculo. Cuando los órganos del tendón de Golgi de un tendón muscular son estimulados por una mayor tensión en el músculo conector, las señales se transmiten a la médula espinal para causar efectos reflejos en el músculo respectivo. Este reflejo es completamente*inhibitorio.* Por lo tanto, este reflejo proporciona una *retroalimentación negativa* mecanismo que evita el desarrollo de demasiada tensión en el músculo.

Cuando la tensión en el músculo, y por lo tanto en el tendón, se vuelve extrema, el efecto inhibidor del órgano tendinoso puede ser tan grande que conduce a una reacción repentina en la médula espinal que provoca la relajación instantánea de todo el músculo. Este efecto se llama *reacción de alargamiento;* probablemente sea un mecanismo de protección para evitar el desgarro del músculo o la avulsión del tendón de sus uniones al hueso.

Posible papel del reflejo tendinoso para igualar la fuerza contráctil entre las fibras musculares. Otra función probable del reflejo del tendón de Golgi es igualar las fuerzas contráctiles de las fibras musculares separadas. Es decir, las fibras que ejercen un exceso de tensión quedan inhibidas por el reflejo, mientras que las que ejercen muy poca tensión se excitan más debido a la ausencia de inhibición del reflejo. Este fenómeno distribuye la carga muscular sobre todas las fibras y previene daños en áreas aisladas de un músculo donde una pequeña cantidad de fibras pueden estar sobrecargadas.

Función de los husos musculares y los órganos del tendón de Golgi en el control motor por niveles superiores del cerebro

Aunque hemos enfatizado la función de los husos musculares y los órganos tendinosos de Golgi en el control de la función motora de la médula espinal, estos dos órganos sensoriales también informan a los centros superiores de control motor de los cambios instantáneos que tienen lugar en los músculos. Por ejemplo, los tractos espinocerebelosos dorsales transportan información instantánea desde los husos musculares y los órganos tendinosos de Golgi directamente al cerebelo a velocidades de conducción cercanas a 120 m / s, la conducción más rápida en cualquier parte del cerebro o la médula espinal. Vías adicionales transmiten información similar a las regiones reticulares del tronco encefálico y, en menor medida, hasta las áreas motoras de la corteza cerebral. Como se discutió en los capítulos 56 y 57, la información de estos receptores es crucial para el control por retroalimentación de las señales motoras que se originan en todas estas áreas.

EL REFLEJO FLEXOR Y LOS REFLEJOS DEL RETIRO

En el animal espinal o descerebrado, es probable que casi cualquier tipo de estímulo sensorial cutáneo de una extremidad haga que los músculos flexores de la extremidad se contraigan, retirando así la extremidad del objeto estimulante. Este reflejo se llama*reflejo flexor.*

En su forma clásica, el reflejo flexor se desencadena de forma más poderosa mediante la estimulación de las terminaciones del dolor, como un pinchazo, el calor o una herida, por lo que también se le llama *reflejo nociceptivo,* o simplemente un *reflejo de dolor.* La estimulación de los receptores táctiles también puede provocar un reflejo flexor más débil y menos prolongado.

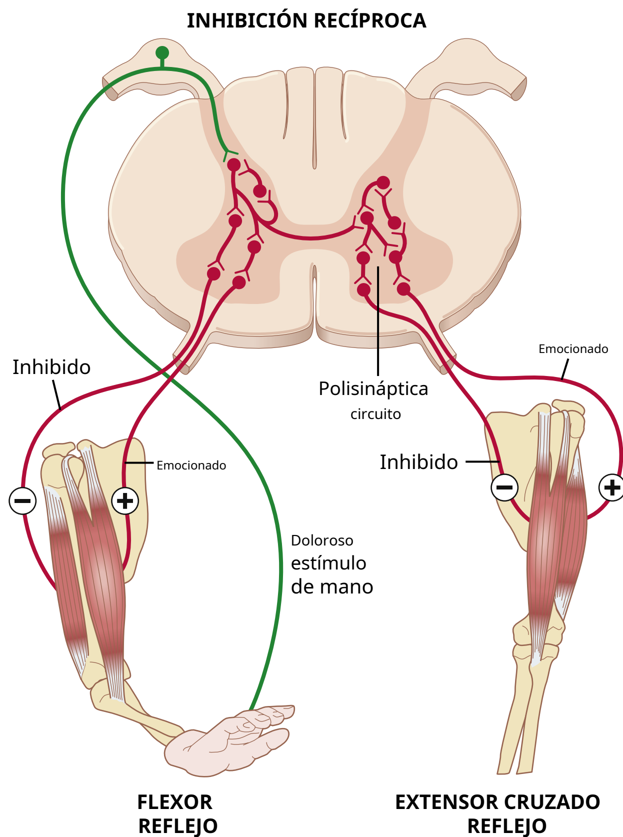


Figura 55-9. Reflejo flexor, reflejo extensor cruzado e inhibición recíproca.

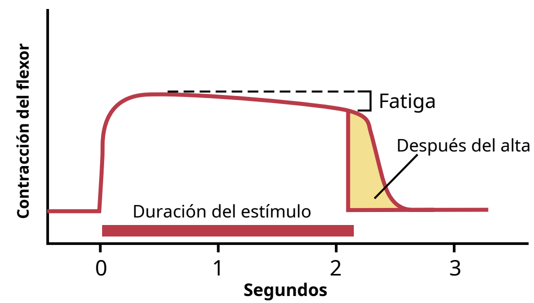


Figura 55-10. Miograma del reflejo flexor que muestra un rápido inicio del reflejo, un intervalo de fatiga y, finalmente, una posdescarga una vez finalizado el estímulo de entrada.

Si alguna parte del cuerpo que no sea una de las extremidades se estimula dolorosamente, esa parte también será *retirado del estímulo,* pero es posible que el reflejo no se limite a los músculos flexores, aunque sea básicamente el mismo tipo de reflejo. Por lo tanto, los muchos patrones de estos reflejos en las diferentes áreas del cuerpo se denominan*reflejos de abstinencia.*

Mecanismo neuronal del reflejo flexor. La parte de la izquierda de **Figura 55-9.** muestra las vías neuronales del reflejo flexor. En este caso, se aplica un estímulo doloroso a la mano; como resultado, los músculos flexores de la parte superior del brazo se excitan y retiran la mano del estímulo doloroso.

Las vías para provocar el reflejo flexor no pasan directamente a las neuronas motoras anteriores, sino que pasan primero al conjunto de neuronas de interneuronas de la médula espinal y sólo de forma secundaria a las neuronas motoras. El circuito más corto posible es una vía de tres o cuatro neuronas; sin embargo, la mayoría de las señales del reflejo atraviesan muchas más neuronas e involucran los siguientes tipos básicos de circuitos: (1) circuitos divergentes para extender el reflejo a los músculos necesarios para la retirada; (2) circuitos para inhibir los músculos antagonistas, llamados*circuitos de inhibición recíproca;* y (3) circuitos para causar *después del alta* que dura muchas fracciones de segundo después de que termina el estímulo.

Figura 55-10. muestra un miograma típico de un músculo flexor durante un reflejo flexor. Dentro de unos milisegundos después de que comienza a estimularse un nervio sensorial del dolor, aparece la respuesta flexora. Luego, en los siguientes segundos, el reflejo comienza a*fatiga,* que es característico de esencialmente todos los reflejos integradores complejos de la médula espinal. Finalmente, una vez finalizado el estímulo, la contracción del músculo vuelve a la línea de base, pero debido a la posdescarga, se necesitan muchos milisegundos para que se produzca esta contracción. La duración de la posdescarga depende de la intensidad del estímulo sensorial que provocó el reflejo; un estímulo táctil débil casi no produce posdescarga, pero después de un fuerte estímulo de dolor, la posdescarga puede durar un segundo o más.

La posdescarga que ocurre en el reflejo flexor es casi con certeza el resultado de ambos tipos de circuitos de descarga repetitivos discutidos en Capítulo 47. Los estudios electrofisiológicos indican que la posdescarga inmediata, que dura alrededor de 6 a 8 milisegundos, es el resultado de la activación repetitiva de las interneuronas excitadas. Además, la posdescarga prolongada ocurre después de fuertes estímulos de dolor, casi con certeza como resultado de vías recurrentes que inician la oscilación en los circuitos interneuronales reverberantes. Estos, a su vez, transmiten impulsos a las neuronas motoras anteriores, a veces durante varios segundos después de que finaliza la señal sensorial entrante.

Por lo tanto, el reflejo flexor está organizado de manera apropiada para retirar una parte del cuerpo dolorida o irritada de un estímulo. Además, debido a la posdescarga, el reflejo puede mantener la parte irritada alejada del estímulo durante 0,1 a 3 segundos después de que la irritación ha terminado. Durante este tiempo, otros reflejos y acciones del sistema nervioso central pueden alejar a todo el cuerpo del estímulo doloroso.

Patrón de abstinencia durante el reflejo flexor. El patrón de abstinencia que se produce cuando se produce el reflejo flexor depende de qué nervio sensorial se estimula. Por lo tanto, un estímulo de dolor en el lado interno del brazo provoca no solo la contracción de los músculos flexores del brazo, sino también la contracción de los músculos abductores para tirar del brazo hacia afuera. En otras palabras, los centros integradores del cordón provocan la contracción de los músculos que pueden eliminar con mayor eficacia la parte dolorida del cuerpo del objeto que causa el dolor. Aunque este principio se aplica a cualquier parte del cuerpo, es especialmente

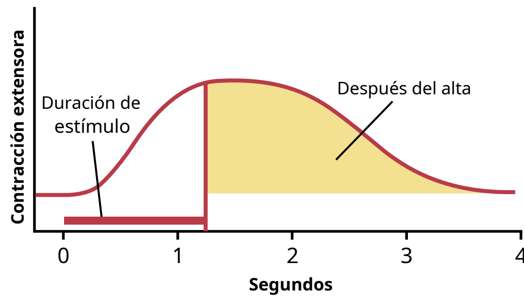


Figura 55-11. Miograma de un reflejo extensor cruzado que muestra un inicio lento pero una posdescarga prolongada.

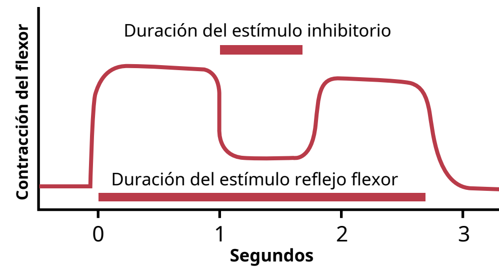


Figura 55-12. Miograma de un reflejo flexor que muestra inhibición recíproca causada por un estímulo inhibidor de un reflejo flexor más fuerte en el lado opuesto del cuerpo.

aplicable a las extremidades debido a sus reflejos flexores altamente desarrollados.

REFLEJO EXTENSOR CRUZADO

Aproximadamente 0,2 a 0,5 segundos después de que un estímulo provoca un reflejo flexor en una extremidad, la extremidad opuesta comienza a extenderse. Este reflejo se llama*reflejo extensor cruzado.* La extensión de la extremidad opuesta puede empujar todo el cuerpo lejos del objeto que está causando el estímulo doloroso en la extremidad retraída.

Mecanismo neuronal del reflejo extensor cruzado. La parte de la derecha de **Figura 55-9.** muestra el circuito neuronal responsable del reflejo extensor cruzado, demostrando que las señales de los nervios sensoriales cruzan al lado opuesto del cordón para excitar los músculos extensores. Debido a que el reflejo extensor cruzado generalmente no comienza hasta 200 a 500 milisegundos después del inicio del estímulo doloroso inicial, es seguro que muchas interneuronas están involucradas en el circuito entre la neurona sensorial entrante y las neuronas motoras del lado opuesto del cordón responsable. para la extensión cruzada. Una vez eliminado el estímulo doloroso, el reflejo extensor cruzado tiene un período de posdescarga aún más prolongado que el reflejo flexor. Nuevamente, se presume que esta posdescarga prolongada resulta de circuitos reverberantes entre las células interneuronales.

Figura 55-11. muestra un miograma típico registrado de un músculo involucrado en un reflejo extensor cruzado. Este miograma demuestra la latencia relativamente larga antes de que comience el reflejo y la descarga prolongada al final del estímulo. La posdescarga prolongada es beneficiosa para mantener el área dolorida del cuerpo alejada del objeto doloroso hasta que otras reacciones nerviosas provoquen que todo el cuerpo se aleje.

INHIBICIÓN RECIPROCAL E INNERVACIÓN RECIPROCAL

Anteriormente señalamos que la excitación de un grupo de músculos a menudo se asocia con la inhibición de otro grupo. Por ejemplo, cuando un reflejo de estiramiento excita un músculo, a menudo inhibe simultáneamente los músculos antagonistas, que es el fenómeno de*recíproco inhibición,* y el circuito neuronal que causa esta relación recíproca se llama *inervación recíproca.* Asimismo, a menudo existen relaciones recíprocas entre los músculos de los dos lados del cuerpo, como lo ejemplifican los reflejos de los músculos flexores y extensores descritos anteriormente.

Figura 55-12. muestra un ejemplo típico de inhibición recíproca. En este caso, se provoca un reflejo flexor moderado pero prolongado en una extremidad del cuerpo; mientras este reflejo todavía se está provocando, se produce un reflejo flexor más fuerte en la extremidad del lado opuesto del cuerpo. Este reflejo más fuerte envía señales inhibitorias recíprocas a la primera extremidad y deprime su grado de flexión. Finalmente, la eliminación del reflejo más fuerte permite que el reflejo original recupere su intensidad anterior.

REFLEJOS DE POSTURA Y LOCOMOCIÓN

REFLEJOS POSTURALES Y LOCOMOTORES DEL CORDÓN

Reacción de apoyo positiva. La presión sobre la almohadilla del pie de un animal descerebrado hace que la extremidad se extienda contra la presión aplicada al pie. De hecho, este reflejo es tan fuerte que si un animal cuya médula espinal ha sido seccionada durante varios meses —después de que los reflejos se han exagerado— se pone de pie, el reflejo a menudo endurece las extremidades lo suficiente como para soportar el peso del cuerpo. Este reflejo se llama*reacción de apoyo positiva.*

La reacción de apoyo positiva implica un circuito complejo en las interneuronas similar a los circuitos responsables de los reflejos flexores y extensores cruzados. El lugar de la presión sobre la almohadilla del pie determina la dirección en la que se extenderá la extremidad; La presión en un lado provoca la extensión en esa dirección, un efecto llamado *reacción magnética.* Esta reacción ayuda a evitar que un animal se caiga hacia ese lado.

Reflejos de "enderezamiento" del cordón. Cuando un animal espinal se coloca de lado, hará movimientos descoordinados para intentar levantarse a la posición de pie. Este reflejo se llama*reflejo de enderezamiento del cordón.* Tal reflejo demuestra que algunos reflejos relativamente complejos asociados con la postura están integrados en la médula espinal. De hecho, un animal con

un cordón torácico bien curado entre los niveles de inervación de las extremidades anteriores y posteriores puede enderezarse por sí mismo desde la posición acostada e incluso caminar utilizando sus extremidades posteriores además de las anteriores. En el caso de una zarigüeya con una sección similar del cordón torácico, los movimientos de marcha de las patas traseras son apenas diferentes de los de una zarigüeya normal, excepto que los movimientos de marcha de las patas traseras no están sincronizados con los de las extremidades anteriores.

MOVIMIENTOS A PASO Y A PIE

Movimientos de pasos rítmicos de una sola extremidad. Los movimientos rítmicos de pasos se observan con frecuencia en las extremidades de los animales espinales. De hecho, incluso cuando la porción lumbar de la médula espinal se separa del resto de la médula y se hace una sección longitudinal en el centro de la médula para bloquear las conexiones neuronales entre los dos lados de la médula y entre las dos extremidades, cada extremidad trasera todavía puede realizar funciones de paso individuales. La flexión hacia adelante de la extremidad es seguida aproximadamente un segundo más tarde por la extensión hacia atrás. Luego se vuelve a realizar la flexión y el ciclo se repite una y otra vez.

Esta oscilación hacia adelante y hacia atrás entre los músculos flexores y extensores puede ocurrir incluso después de que se hayan cortado los nervios sensoriales, y parece resultar principalmente de circuitos de inhibición recíprocos entre sí dentro de la matriz del cordón, que oscilan entre las neuronas que controlan los músculos agonistas y antagonistas.

Las señales sensoriales de las almohadillas para los pies y de los sensores de posición alrededor de las articulaciones juegan un papel importante en el control de la presión del pie y la frecuencia de los pasos cuando se permite que el pie camine sobre una superficie. De hecho, el mecanismo de cuerda para controlar los pasos puede ser incluso más complejo. Por ejemplo, si la parte superior del pie encuentra una obstrucción durante el empuje hacia adelante, el empuje hacia adelante se detendrá temporalmente; luego, en una secuencia rápida, el pie se levantará más alto y avanzará para colocarse sobre la obstrucción. Este es el*reflejo de tropiezo.* Por lo tanto, el cable es un controlador de marcha inteligente.

Paso recíproco de extremidades opuestas. Si la médula espinal lumbar no se divide por su centro, cada vez que se da un paso hacia adelante en una extremidad, la extremidad opuesta normalmente se mueve hacia atrás. Este efecto resulta de la inervación recíproca entre las dos extremidades.

Paso diagonal de las cuatro extremidades: reflejo de "marcar el tiempo". Si un animal espinal bien curado (con una sección de la columna en el cuello por encima del área de la médula anterior de la extremidad anterior) se sostiene del piso y se le permite colgar las piernas, el estiramiento de las extremidades ocasionalmente provoca reflejos de paso que involucran las cuatro extremidades. . En general, el paso se produce en diagonal entre las extremidades anteriores y las traseras. Esta respuesta diagonal es otra manifestación de inervación recíproca, esta vez ocurre toda la distancia arriba y abajo del cordón entre las extremidades anteriores y posteriores. Este patrón de caminar se llama*marcar el reflejo del tiempo.*

Scratch Reflex

Un reflejo del cordón especialmente importante en algunos animales es el reflejo del rascado, que se inicia por un *picar* o *sensación de cosquilleo.* Este reflejo involucra dos funciones: (1) un *sentido de posición* que permite que la pata encuentre el punto exacto de irritación en la superficie del cuerpo; y (2) un*movimiento de rascado de vaivén.*

los *sentido de posición* del reflejo de rascado es una función muy desarrollada. Si una pulga avanza hasta el hombro de un animal espinal, la pata trasera aún puede encontrar su posición, aunque 19 músculos de la extremidad deben contraerse simultáneamente en un patrón preciso para llevar la pata a la posición de rastreo. pulga. Para complicar aún más el reflejo, cuando la pulga cruza la línea media, la primera pata deja de rascarse y la pata opuesta comienza el movimiento de vaivén y finalmente encuentra la pulga.

los *movimiento de ida y vuelta,* al igual que los pasos de locomoción, implica circuitos de inervación recíprocos que provocan la oscilación.

Reflejos de la médula espinal que causan espasmos musculares

En los seres humanos, a menudo se observa un espasmo muscular local. En muchos, si no en la mayoría de los casos, el dolor localizado es la causa del espasmo local.

Espasmo muscular resultante de una fractura de hueso. Un tipo de espasmo clínicamente importante se produce en los músculos que rodean un hueso roto. El espasmo es el resultado de impulsos de dolor iniciados por los bordes rotos del hueso, que hacen que los músculos que rodean el área se contraigan tónicamente. El alivio del dolor obtenido mediante la inyección de un anestésico local en los bordes rotos del hueso alivia el espasmo; una anestesia general profunda de todo el cuerpo, como la anestesia con éter, también alivia el espasmo.

Espasmo muscular abdominal en personas con peritonitis. Otro tipo de espasmo local causado por reflejos medulares es el espasmo abdominal resultante de la irritación del peritoneo parietal por peritonitis. Aquí nuevamente, el alivio del dolor causado por la peritonitis permite que el músculo espástico se relaje. El mismo tipo de espasmo ocurre a menudo durante las operaciones quirúrgicas; por ejemplo, durante las operaciones abdominales, los impulsos de dolor del peritoneo parietal a menudo hacen que los músculos abdominales se contraigan ampliamente, a veces extruyendo los intestinos a través de la herida quirúrgica. Por esta razón, generalmente se requiere anestesia profunda para operaciones intraabdominales.

Calambres musculares. Otro tipo de espasmo local es el típico calambre muscular. Cualquier factor irritante local o anomalía metabólica de un músculo, como un resfriado intenso, la falta de flujo sanguíneo o el ejercicio excesivo, puede provocar dolor u otras señales sensoriales transmitidas desde el músculo a la médula espinal, que a su vez provocan una contracción muscular por retroalimentación refleja. Se cree que la contracción estimula aún más los mismos receptores sensoriales, lo que hace que la médula espinal aumente la intensidad de la contracción. Por lo tanto, se desarrolla una retroalimentación positiva, por lo que una pequeña cantidad de irritación inicial causa más y más contracción hasta que se produce un calambre muscular en toda regla.

Reflejos autónomos en la médula espinal

Muchos tipos de reflejos autónomos segmentarios están integrados en la médula espinal, la mayoría de los cuales se describen en otros capítulos. Brevemente, estos reflejos incluyen (1) cambios en el tono vascular resultantes de cambios en el calor local de la piel (verCapítulo 74); (2) sudoración, que resulta del calor localizado en la superficie del cuerpo (verCapítulo 74); (3) reflejos intestino-intestinales que controlan algunas funciones motoras del intestino (verCapítulo 63); (4) reflejos peritoneointestinales que inhiben la motilidad gastrointestinal en respuesta a la irritación peritoneal (ver Capítulo 67); y (5) reflejos de evacuación para vaciar la vejiga llena (ver Capítulo 26) o el colon (ver Capítulo 64). Además, todos los reflejos segmentarios a veces se pueden provocar simultáneamente en la forma de los llamados*reflejo de masa,* descrito a continuación.

Reflejo de masas. En un animal o persona espinal, a veces, la médula espinal se vuelve repentinamente excesivamente activa, provocando una descarga masiva en grandes porciones de la médula. El estímulo habitual que provoca este exceso de actividad es un fuerte estímulo doloroso en la piel o un llenado excesivo de una víscera, como la distensión excesiva de la vejiga o el intestino. Independientemente del tipo de estímulo, el reflejo resultante, llamado*reflejo de masa,* implica grandes porciones o incluso todo el cordón. Los efectos son los siguientes: (1) una gran parte de los músculos esqueléticos del cuerpo sufre un fuerte espasmo flexor; (2) es probable que el colon y la vejiga se evacuen; (3) la presión arterial a menudo se eleva a valores máximos, a veces a una presión sistólica muy por encima de 200 mm Hg; y (4) grandes áreas del cuerpo estallan en sudoración profusa.

Debido a que el reflejo de masa puede durar minutos, presumiblemente es el resultado de la activación de un gran número de circuitos reverberantes que excitan grandes áreas del cordón a la vez. Este mecanismo es similar al mecanismo de las convulsiones epilépticas, que involucran circuitos reverberantes que ocurren en el cerebro en lugar de en el cordón.

Sección de la médula espinal y choque espinal

Cuando la médula espinal se secciona repentinamente en la parte superior del cuello, esencialmente todas las funciones de la médula, incluidos los reflejos de la médula, se deprimen inmediatamente hasta el punto del silencio total, una reacción llamada *choque espinal.* La razón de esta reacción es que la actividad normal de las neuronas del cordón depende en gran medida de la excitación tónica continua por la descarga de fibras nerviosas que ingresan al cordón desde los centros superiores, en particular la descarga transmitida a través de los tractos reticuloespinal, vestibuloespinal y corticoespinal.

Después de unas pocas horas a unas pocas semanas, las neuronas espinales recuperan gradualmente su excitabilidad. Este fenómeno parece ser una característica natural de las neuronas en todas partes del sistema nervioso; después de perder su fuente de impulsos facilitadores, aumentan su propio grado natural de excitabilidad para compensar, al menos parcialmente, la pérdida. En la mayoría de los no primates, la excitabilidad de los centros del cordón regresa esencialmente a la normalidad en unas pocas horas a un día más o menos, pero en las personas, el regreso a menudo se retrasa durante varias semanas y, en ocasiones, nunca se completa; por el contrario, a veces la recuperación es excesiva, con la consiguiente hiperexcitabilidad de algunas o todas las funciones del cordón.

Algunas de las funciones espinales afectadas específicamente durante o después del choque espinal son las siguientes:

1. Al inicio del choque espinal, la presión arterial cae casi instantánea y drásticamente, a veces hasta tan solo 40 mm Hg, lo que demuestra que la simpatía la actividad del sistema nervioso se bloquea casi hasta la extinción. La presión normalmente vuelve a la normalidad en unos pocos días, incluso en humanos.
2. Todos los reflejos del músculo esquelético integrados en la médula espinal se bloquean durante las etapas iniciales del shock. En los animales inferiores, se requieren de algunas horas a algunos días para que estos reflejos vuelvan a la normalidad; en los seres humanos, a veces se requieren de 2 semanas a varios meses. Tanto en los animales como en los seres humanos, algunos reflejos pueden llegar a ser hiperexcitables, sobre todo si algunas vías facilitadoras permanecen intactas entre el cerebro y la médula mientras el resto de la médula espinal se secciona. Los primeros reflejos en regresar son los reflejos de estiramiento, seguidos en orden por los reflejos progresivamente más complejos: reflejos flexores, reflejos posturales antigravedad y remanentes de reflejos de paso.
3. Los reflejos sacros para el control de la evacuación de la vejiga y el colon se suprimen en las personas durante las primeras semanas después de la sección del cordón, pero en la mayoría de los casos finalmente regresan. Estos efectos se analizan en los capítulos 26 y 67.

Bibliografía

Dietz V: propiocepción y trastornos del aparato locomotor. Nat Rev Neurosci 3: 781, 2002.

Dietz V, Fouad K: Restauración de las funciones sensitivomotoras después de una lesión de la médula espinal. Cerebro 137: 654, 2014.

Duysens J, Clarac F, Cruse H: Mecanismos reguladores de carga en la marcha y la postura: aspectos comparativos. Physiol Rev 80:83, 2000.

Ellaway PH, Taylor A, Durbaba R: huso muscular y actividad fusimotora en la locomoción. J Anat 227: 157, 2015.

Frigon A: El control neuronal de la coordinación entre miembros durante la locomoción de los mamíferos. J Neurophysiol 117: 2224, 2017.

Glover JC: Desarrollo de conectividad específica entre neuronas premotoras y motoneuronas en el tallo cerebral y la médula espinal. Physiol Rev 80: 615, 2000.

Gosgnach S, Bikoff JB, Dougherty KJ et al: Delineando la diversidad de interneuronas espinales en circuitos locomotores. J Neurosci 37: 10835, 2017. Grillner S: La infraestructura motora: de los canales iónicos a las redes neuronales. Nat Rev Neurosci 4: 573, 2003.

Hou S, Rabchevsky AG: Consecuencias autónomas de la lesión de la médula espinal. Compr Physiol 4: 1419, 2014.

Jankowska E, Hammar I: Interacciones entre las interneuronas espinales y las neuronas del tracto espinocerebeloso ventral. J Physiol 591: 5445, 2013. Kiehn O: Decodificando la organización de los circuitos espinales que controlan la locomoción. Nat Rev Neurosci 17: 224, 2016.

Kröger S: Propiocepción 2.0: funciones novedosas para los husos musculares. Curr Opin Neurol 31: 592, 2018.

Marchand-Pauvert V, Iglesias C: Propiedades de las interneuronas espinales humanas: control normal y distónico. J Physiol 586: 1247, 2008. Osseward PJ 2nd, Pfaff SL: Tipo de célula y módulos de circuito en la médula espinal. Curr Opin Neurobiol 56: 175, 2019.

Prochazka A, Ellaway P: Sistemas sensoriales en el control del movimiento. Compr Physiol 2: 2615, 2012.

Proske U, Gandevia SC: Sentidos cinestésicos. Compr Physiol 8: 1157, 2018.

Proske U, Gandevia SC: Los sentidos propioceptivos: su función en la señalización de la forma del cuerpo, la posición y el movimiento del cuerpo y la fuerza muscular. Physiol Rev 92: 1651, 2012.

Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al: Control sináptico de la excitabilidad motoneuronal. Physiol Rev 80: 767, 2000.

Zehr EP, Barss TS, Dragert K, et al: Interacciones neuromecánicas entre las extremidades durante la locomoción humana: una perspectiva evolutiva con traducción a la rehabilitación. Exp Brain Res 234: 3059, 2016.

CAPÍTULO 5 6

Control del motor cortical y del tronco encefálico Función

La mayoría de los movimientos "voluntarios" iniciados por la corteza cerebral se logran cuando la corteza activa "patrones" de función almacenados en las áreas inferiores del cerebro: el cordón, el tronco del encéfalo, los ganglios basales y el cerebelo. Estos centros inferiores, a su vez, envían señales de control específicas a los músculos.

Sin embargo, para algunos tipos de movimientos, la corteza tiene una vía casi directa a las neuronas motoras anteriores del cordón, sin pasar por algunos centros motores en el camino. Esto es especialmente cierto para el control de los finos y diestros movimientos de los dedos y las manos. Este capítulo yCapitulo 57 Explicar la interacción entre las diferentes áreas motoras del cerebro y la médula espinal para proporcionar una síntesis general de la función motora voluntaria.

CORTEZA MOTOR Y TRACTO CORTICOSPINAL

Figura 56-1 muestra las áreas funcionales de la corteza cerebral. Anterior al surco cortical central, ocupando aproximadamente el tercio posterior de los lóbulos frontales, es el*corteza motora.* Posterior al surco central es el *corteza somatosensorial* (un área discutida en detalle en capítulos anteriores), que alimenta a la corteza motora muchas de las señales que inician las actividades motoras.

La corteza motora se divide en tres subáreas, cada una de las cuales tiene su propia representación topográfica de grupos musculares y funciones motoras específicas: (1) la *Corteza motora primaria;* (2) el *área premotora;* y (3) el *área motora suplementaria.*

CORTEZA MOTORA PRIMARIA

La corteza motora primaria, que se muestra en **Figura 56-1**, se encuentra en la primera circunvolución de los lóbulos frontales anterior al surco central. Comienza lateralmente en la fisura de Silvio, se extiende hacia arriba hasta la porción más superior del cerebro y luego se sumerge profundamente en la fisura longitudinal. (Esta área es la misma que el área 4 en la clasificación de Brodmann de las áreas corticales del cerebro, que se muestra en**Figura 48-5.**.)

Figura 56-1 enumera las representaciones topográficas aproximadas de las diferentes áreas musculares del cuerpo en la corteza motora primaria, comenzando con la región de la cara y la boca cerca de la fisura de Silvio; el área del brazo y la mano, en la porción media de la corteza motora primaria; el baúl, cerca del vértice del cerebro; y las áreas de las piernas y los pies, en la parte de la corteza motora primaria que se sumerge en la fisura longitudinal. Esta organización topográfica se demuestra aún más gráficamente en**Figura 56-2.**, que muestra los grados de representación de las diferentes áreas musculares cartografiadas por Penfield y Rasmussen. Este mapeo se realizó estimulando eléctricamente las diferentes áreas de la corteza motora en seres humanos que se sometían a neurocirugía. Tenga en cuenta que más de la mitad de toda la corteza motora primaria se ocupa de controlar los músculos de las manos y los músculos del habla. La estimulación puntual en estas áreas motoras de la mano y el habla en raras ocasiones provoca la contracción de un solo músculo, pero la mayoría de las veces, la estimulación contrae un grupo de músculos. Para expresar esto de otra manera, la excitación de una sola neurona de la corteza motora generalmente excita un movimiento específico en lugar de un músculo específico. Para hacer esto, excita un "patrón" de músculos separados, cada uno de los cuales contribuye con su propia dirección y fuerza de movimiento muscular.

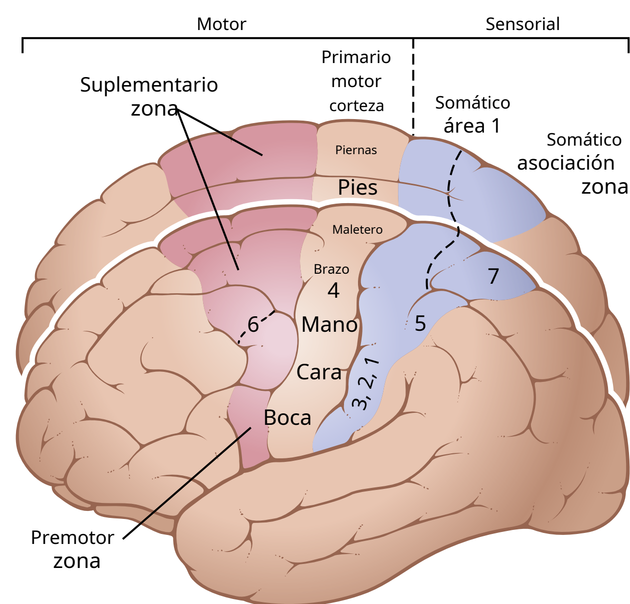


Figura 56-1. Áreas funcionales motoras y somatosensoriales de la corteza cerebral. Los números 4, 5, 6 y 7 son áreas corticales de Brodmann, como se explica enCapítulo 48.

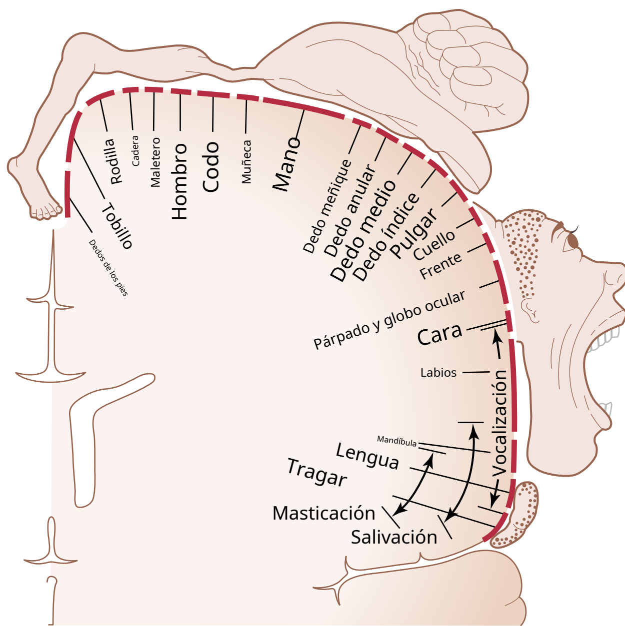


Figura 56-2.. Grado de representación de los diferentes músculos del cuerpo en la corteza motora.*(Modificado de Penfield W, Rasmussen T: The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. Nueva York: Hafner, 1968.)*

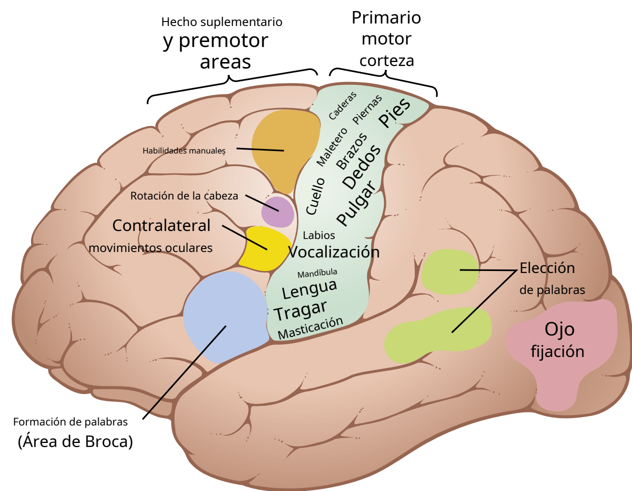


Figura 56-3.. Representación de los diferentes músculos del cuerpo en la corteza motora y ubicación de otras áreas corticales responsables de tipos específicos de movimientos motores.

AREA PREMOTOR

El área premotora, también mostrada en **Figura 56-1**, se encuentra de 1 a 3 centímetros anterior a la corteza motora primaria. Se extiende hacia abajo hacia la fisura de Silvio y hacia arriba hacia la fisura longitudinal, donde colinda con el área motora suplementaria, que tiene funciones similares a las del área premotora. La organización topográfica de la corteza premotora es aproximadamente la misma que la de la corteza motora primaria, con las áreas de la boca y la cara ubicadas más lateralmente; a medida que uno se mueve hacia arriba, se encuentran las áreas de las manos, los brazos, el tronco y las piernas.

Las señales nerviosas generadas en el área premotora causan "patrones" de movimiento mucho más complejos que los patrones discretos generados en la corteza motora primaria. Por ejemplo, el patrón puede ser colocar los hombros y los brazos de modo que las manos estén correctamente orientadas para realizar tareas específicas. Para lograr estos resultados, la parte más anterior del área premotora primero desarrolla una “imagen motora” del movimiento muscular total que se va a realizar. Luego, en la corteza premotora posterior, esta imagen excita cada patrón sucesivo de actividad muscular requerida para lograr la imagen. Esta parte posterior de la corteza premotora envía sus señales directamente a la corteza motora primaria para excitar músculos específicos o, a menudo, a través de los ganglios basales y el tálamo de regreso a la corteza motora primaria.

Una clase especial de neuronas llamada *neuronas espejo* se activa cuando una persona realiza una tarea motora específica o cuando observa la misma tarea realizada por otros. Por tanto, la actividad de estas neuronas "refleja" el comportamiento de otra persona como si el observador estuviera realizando la tarea motora específica. Imagen mental

Los estudios indican que estas neuronas transforman las representaciones sensoriales de actos que se escuchan o ven en representaciones motoras de estos actos. Muchos neurofisiólogos creen que estas neuronas espejo pueden ser importantes para comprender las acciones de otras personas y para aprender nuevas habilidades por imitación. Por tanto, la corteza premotora, los ganglios basales, el tálamo y la corteza motora primaria constituyen un sistema global complejo para el control de patrones complejos de actividad muscular coordinada.

AREA MOTOR COMPLEMENTARIA

El área motora suplementaria tiene otra organización topográfica para el control de la función motora. Se encuentra principalmente en la fisura longitudinal pero se extiende unos centímetros hacia la corteza frontal superior. Las contracciones provocadas por la estimulación de esta área suelen ser bilaterales en lugar de unilaterales. Por ejemplo, la estimulación conduce con frecuencia a movimientos de agarre bilaterales de ambas manos simultáneamente; estos movimientos son quizás rudimentos de las funciones manuales necesarias para escalar. En general, esta área funciona en concierto con el área premotora para proporcionar movimientos de actitud de todo el cuerpo, movimientos de fijación de los diferentes segmentos del cuerpo, movimientos posicionales de la cabeza y los ojos, etc., como base para el control motor más fino de los brazos y las manos por el área premotora y la corteza motora primaria.

ALGUNAS AREAS ESPECIALIZADAS DE CONTROL MOTOR QUE SE ENCUENTRAN EN LA CORTEZA MOTRIZ HUMANA

Algunas regiones motoras altamente especializadas de la corteza cerebral humana (mostradas en **Figura 56-3.**) controlan funciones específicas del motor. Estas regiones se han localizado mediante estimulación eléctrica o notando la pérdida de la función motora cuando ocurren lesiones destructivas en áreas corticales específicas. Algunas de las regiones más importantes se describen en las siguientes secciones.

Área de Broca (Área del habla motora). **Figura 56-3.** muestra un área premotora etiquetada como "formación de palabras" que se encuentra inmediatamente anterior a la corteza motora primaria e inmediatamente por encima de la fisura de Silvio. Esta región se llama*Área de Broca.* El daño no impide que una persona vocalice, pero hace que sea imposible para la persona hablar palabras completas en lugar de expresiones descoordinadas o una palabra simple ocasional como "no" o "sí". Un área cortical estrechamente asociada también causa una función respiratoria adecuada, por lo que la activación respiratoria de las cuerdas vocales puede ocurrir simultáneamente con los movimientos de la boca y la lengua durante el habla. Por tanto, las actividades neuronales premotoras relacionadas con el habla son muy complejas.

Campo de movimiento ocular "voluntario". En el área premotora inmediatamente por encima del área de Broca hay un lugar para controlar los movimientos oculares voluntarios. El daño en esta área evita que una persona*voluntariamente* moviendo los ojos hacia diferentes objetos. En cambio, los ojos tienden a fijarse involuntariamente en objetos específicos, un efecto controlado por señales de la corteza visual occipital, como se explica enCapitulo 52. Esta zona frontal también controla los movimientos de los párpados, como el parpadeo.

Área de rotación de la cabeza. Ligeramente más alto en el área de asociación motora, la estimulación eléctrica provoca la rotación de la cabeza. Esta área está estrechamente asociada con el campo de movimiento ocular; dirige la cabeza hacia diferentes objetos.

Área de habilidades manuales. En el área premotora inmediatamente anterior a la corteza motora primaria de las manos y los dedos hay una región que es importante para las "habilidades manuales". Es decir, cuando los tumores u otras lesiones causan destrucción en esta área, los movimientos de la mano se vuelven descoordinados y sin propósito, una condición llamada*apraxia motora.*

TRANSMISIÓN DE SEÑALES DESDE LA CORTEZA MOTORA A LOS MÚSCULOS

Las señales motoras se transmiten directamente desde la corteza a la médula espinal a través de la *tracto corticoespinal* e indirectamente a través de múltiples vías accesorias que involucran *ganglios basales, cerebelo,* Y varios *núcleos del tronco encefálico.* En general, las vías directas se refieren a movimientos discretos y detallados, especialmente de los segmentos distales de las extremidades, en particular las manos y los dedos.

Tracto corticoespinal (piramidal)

La vía de salida más importante de la corteza motora es la *tracto corticoespinal,* también llamado el *tracto piramidal,* se muestra en la **Figura 56-4.**. El tracto corticoespinal se origina aproximadamente en un 30% de la corteza motora primaria, un 30% de las áreas premotora y motora suplementaria y un 40% de las áreas somatosensoriales posteriores al surco central.

Después de salir de la corteza, pasa a través de la rama posterior de la cápsula interna (entre el caudado

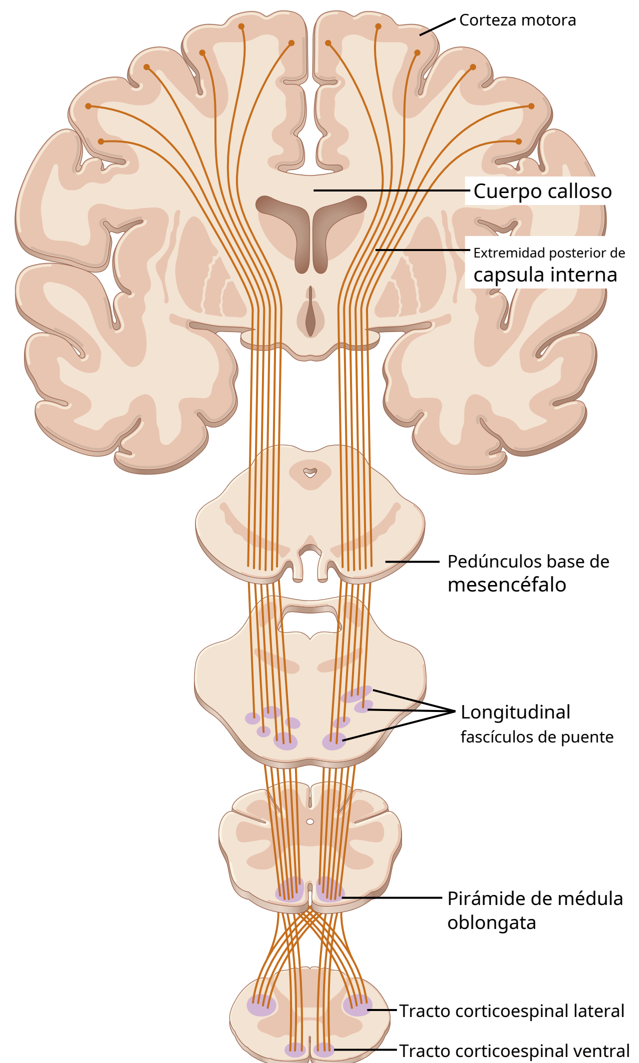


Figura 56-4.. Tracto corticoespinal (piramidal).*(Modificado de Ranson SW, Clark SL: Anatomía del sistema nervioso. Filadelfia: WB Saunders, 1959.)*

núcleo y el putamen de los ganglios basales) y luego hacia abajo a través del tronco encefálico, formando el *pirámides de la médula.* La mayoría de las fibras piramidales se cruzan en la médula inferior hacia el lado opuesto y descienden al *tractos corticoespinales laterales* del cordón, terminando finalmente principalmente en las interneuronas en las regiones intermedias de la materia gris del cordón. Algunas terminan en neuronas de relevo sensoriales en el asta dorsal, y muy pocas terminan directamente en las neuronas motoras anteriores que causan la contracción muscular.

Algunas de las fibras no cruzan al lado opuesto de la médula, sino que pasan ipsolateralmente por el cordón en la médula. *tractos corticoespinales ventrales.* Muchas, si no la mayoría, de estas fibras eventualmente cruzan al lado opuesto del cordón, ya sea en el cuello o en la región torácica superior. Estas fibras pueden estar relacionadas con el control de los movimientos posturales bilaterales por parte de la corteza motora suplementaria.

Las fibras más impresionantes del tracto piramidal son una población de grandes fibras mielinizadas con un diámetro medio de 16 micrómetros. Estas fibras proceden de*gigante*

celdas piramidales, llamado *Células de Betz,* que se encuentran solo en la corteza motora primaria. Las células de Betz tienen aproximadamente 60 micrómetros de diámetro y sus fibras transmiten impulsos nerviosos a la médula espinal a una velocidad de aproximadamente 70 m / s, la tasa de transmisión más rápida de cualquier señal desde el cerebro a la médula. Hay alrededor de 34.000 de estas grandes fibras de células de Betz en cada tracto corticoespinal. El número total de fibras en cada tracto corticoespinal es más de 1 millón, por lo que estas fibras grandes representan solo el 3% del total. El otro 97% son principalmente fibras de menos de 4 micrómetros de diámetro que conducen señales tónicas de fondo a las áreas motoras del cordón.

Otras vías de fibra de la corteza motora

La corteza motora da lugar a una gran cantidad de fibras adicionales, principalmente pequeñas, que van a regiones profundas en el cerebro y el tronco encefálico, incluidas las siguientes:

1. Los axones de las células gigantes de Betz envían colaterales cortas de regreso a la corteza. Se cree que estas colaterales inhiben las regiones adyacentes de la corteza cuando las células de Betz se descargan, "afinando" así los límites de la señal excitadora.
2. Una gran cantidad de fibras pasan de la corteza motora a la *núcleo caudado* y *putamen.* Desde allí, se extienden vías adicionales hacia el tronco encefálico y la médula espinal, como se explica en el capítulo siguiente, principalmente para controlar las contracciones de los músculos posturales del cuerpo.
3. Un número moderado de fibras motoras pasa a *núcleos rojos* del mesencéfalo. Desde estos núcleos, fibras adicionales pasan por el cordón a través del *tracto rubroespinal.*
4. Un número moderado de fibras motoras se desvían hacia el *sustancia reticular* y *núcleos vestibulares* del tronco encefálico; desde allí, las señales van al cable a través de *reticuloespinal* y *tractos vestibuloespinales,* y otros van al cerebelo vía *reticulocerebeloso* y *tractos vestibulocerebelosos.*
5. Un gran número de fibras motoras hacen sinapsis en los núcleos de las protuberancias, que dan lugar a la *fibras pontocerebelosas,* llevando señales a los hemisferios cerebelosos.
6. Las garantías también terminan en el *núcleos olivar inferiores,* y a partir de ahí, secundaria *fibras olivocerebelosas* transmitir señales a múltiples áreas del cerebelo.

Por tanto, los ganglios basales, el tronco encefálico y el cerebelo reciben señales motoras intensas del sistema corticoespinal cada vez que se transmite una señal por la médula espinal para provocar una actividad motora.

Vías entrantes de las fibras sensoriales a la corteza motora

Las funciones de la corteza motora están controladas principalmente por señales nerviosas del sistema somatosensorial, pero también, hasta cierto punto, de otros sistemas sensoriales como la audición y la visión. Una vez que se recibe la información sensorial, la corteza motora opera en asociación con los ganglios basales y el cerebelo para excitar las acciones motoras apropiadas. Las vías de entrada de fibra más importantes a la corteza motora son las siguientes:

1. Fibras subcorticales de regiones adyacentes de la corteza cerebral, especialmente de (a) las áreas somatosensoriales de la corteza parietal, (b) las áreas adyacentes de la corteza frontal anterior a la corteza motora y (c) las cortezas visual y auditiva .
2. Fibras subcorticales que llegan a través del cuerpo calloso desde el hemisferio cerebral opuesto. Estas fibras conectan las áreas correspondientes de las cortezas en los dos lados del cerebro.
3. Fibras somatosensoriales que llegan directamente del complejo ventrobasal del tálamo. Estas fibras transmiten principalmente señales táctiles cutáneas y señales articulares y musculares del cuerpo periférico.
4. Tractos de los núcleos ventrolateral y ventroanterior del tálamo, que a su vez reciben señales del cerebelo y los ganglios basales. Estos tractos proporcionan señales que son necesarias para la coordinación entre las funciones de control motor de la corteza motora, los ganglios basales y el cerebelo.
5. Fibras de los núcleos intralaminares del tálamo. Estas fibras controlan el nivel general de excitabilidad de la corteza motora de la misma manera que controlan el nivel general de excitabilidad de la mayoría de las otras regiones de la corteza cerebral.

EL NÚCLEO ROJO SIRVE COMO VÍA ALTERNATIVA PARA TRANSMITIR SEÑALES CORTICALES A LA MÉDULA ESPINAL

los *núcleo rojo,* ubicado en el mesencéfalo, funciona en estrecha asociación con el tracto corticoespinal. Como se muestra en**Figura 56-5.**, recibe una gran cantidad de fibras directas de la corteza motora primaria a través de la *tracto corticorubral,* así como fibras ramificadas del tracto corticoespinal a su paso por el mesencéfalo. Estas fibras hacen sinapsis en la parte inferior del núcleo rojo, el*porción magnocelular,* que contiene grandes neuronas de tamaño similar a las células de Betz en la corteza motora. Estas grandes neuronas dan lugar a la*tracto rubroespinal,* que cruza al lado opuesto en la parte inferior del tronco del encéfalo y sigue un curso inmediatamente adyacente y anterior al haz corticoespinal hacia las columnas laterales de la médula espinal.

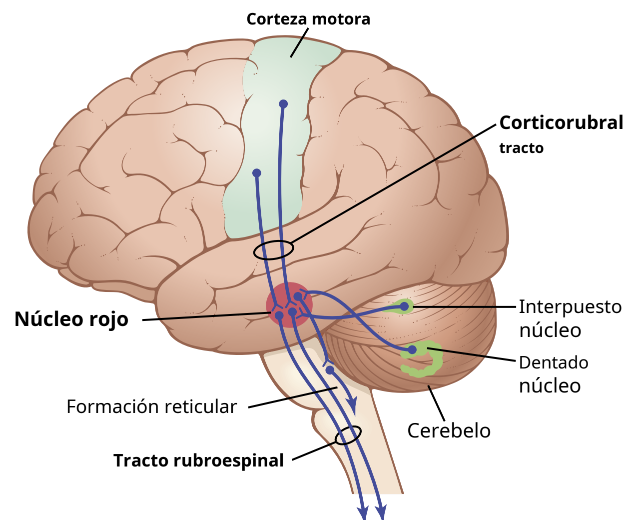


Figura 56-5.. La vía corticorubroespinal para el control motor, que también muestra la relación de esta vía con el cerebelo.

Las fibras rubroespinales terminan principalmente en las interneuronas de las áreas intermedias de la sustancia gris del cordón, junto con las fibras corticoespinales, pero algunas de las fibras rubroespinales terminan directamente en las neuronas motoras anteriores, junto con algunas fibras corticoespinales. El núcleo rojo también tiene conexiones cercanas con el cerebelo, similares a las conexiones entre la corteza motora y el cerebelo.

El sistema corticorubroespinal es una vía accesoria para transmitir señales relativamente discretas desde la corteza motora a la médula espinal. La porción magnocelular del núcleo rojo tiene una representación somatográfica de todos los músculos del cuerpo, al igual que la corteza motora. Por lo tanto, la estimulación de un solo punto en esta porción del núcleo rojo provoca la contracción de un solo músculo o de un pequeño grupo de músculos. Sin embargo, la finura de la representación de los diferentes músculos está mucho menos desarrollada que en la corteza motora, especialmente en los seres humanos, que tienen núcleos rojos relativamente pequeños.

La vía corticorubroespinal sirve como vía accesoria para la transmisión de señales relativamente discretas desde la corteza motora a la médula espinal. Cuando se destruyen las fibras corticoespinales pero la vía corticorrubroespinal está intacta, aún pueden ocurrir movimientos discretos, excepto que los movimientos para el control fino de los dedos y las manos se ven considerablemente afectados. Los movimientos de la muñeca siguen siendo funcionales, lo que no ocurre cuando la vía corticorubroespinal también está bloqueada.

Por tanto, la vía a través del núcleo rojo hasta la médula espinal está asociada con el sistema corticoespinal. Además, el haz rubroespinal se encuentra en las columnas laterales de la médula espinal, junto con el haz corticoespinal, y termina en las interneuronas y neuronas motoras que controlan los músculos más distales de las extremidades. Por lo tanto, los tractos corticoespinal y rubroespinal juntos se denominan*sistema motor lateral del cordón,* a diferencia de un sistema vestibulorreticuloespinal, que se encuentra principalmente medialmente en la médula y se denomina *sistema motor medial del cordón,* como se analiza más adelante en este capítulo.

EXCITACIÓN DE LAS ÁREAS DE CONTROL DEL MOTOR DE LA MÉDULA ESPINAL POR LA CORTEZA DEL MOTOR PRIMARIO Y EL NÚCLEO ROJO

Las neuronas de la corteza motora están dispuestas en columnas verticales. En los capítulos 48 y 52, señalamos que las células de la corteza somatosensorial y la corteza visual están organizadas en *columnas verticales de celdas.* Las células de la corteza motora también están organizadas en columnas verticales de una fracción de milímetro de diámetro, con miles de neuronas en cada columna.

Cada columna de células funciona como una unidad, por lo general estimulando un grupo de músculos sinérgicos, pero a veces estimulando solo un músculo. Además, cada columna tiene seis capas distintas de células, como ocurre en casi toda la corteza cerebral. Las células piramidales que dan lugar a las fibras corticoespinales se encuentran todas en la quinta capa de células. de la superficie cortical. Todas las señales de entrada entran a través de las capas 2 a 4, y la sexta capa da lugar principalmente a fibras que se comunican con otras regiones de la corteza cerebral.

Cada columna de neuronas funciona como un sistema de procesamiento integrador. Las neuronas de cada columna operan como un sistema de procesamiento integrador, utilizando información de múltiples fuentes de entrada para determinar la respuesta de salida de la columna. Además, cada columna puede funcionar como un sistema amplificador para estimular un gran número de fibras piramidales al mismo músculo o músculos sinérgicos simultáneamente. Esta capacidad es importante porque la estimulación de una sola célula piramidal rara vez excita un músculo. Por lo general, es necesario excitar de 50 a 100 células piramidales simultáneamente o en rápida sucesión para lograr la contracción muscular definitiva.

Las señales dinámicas y estáticas son transmitidas por las neuronas piramidales. Si se envía una señal fuerte a un músculo para causar una contracción rápida inicial, entonces una señal continua mucho más débil puede mantener la contracción durante períodos prolongados a partir de entonces. Este proceso es la forma habitual en la que se proporciona la excitación para provocar las contracciones musculares. Para proporcionar esta excitación, cada columna de células excita dos poblaciones de neuronas de células piramidales, una llamada*neuronas dinámicas* y el otro *neuronas estáticas.* Las neuronas dinámicas se excitan a un ritmo elevado durante un breve período al comienzo de una contracción, lo que provoca el rápido inicio *desarrollo de la fuerza.* Las neuronas estáticas luego se disparan a un ritmo mucho más lento, pero continúan disparando a este ritmo lento para *mantener la fuerza de contracción* siempre que se requiera la contracción.

Las neuronas del núcleo rojo tienen características dinámicas y estáticas similares, excepto que un mayor porcentaje de neuronas dinámicas está en el núcleo rojo y un mayor porcentaje de neuronas estáticas está en la corteza motora primaria. Esto puede estar relacionado con el hecho de que el núcleo rojo está estrechamente aliado con el cerebelo, y el cerebelo juega un papel importante en el inicio rápido de la contracción muscular, como se explica en el capítulo siguiente.

La retroalimentación somatosensorial a la corteza motora ayuda a controlar la precisión de la contracción muscular

Cuando las señales nerviosas de la corteza motora hacen que un músculo se contraiga, las señales somatosensoriales regresan desde la región activada del cuerpo hasta las neuronas en la corteza motora que están iniciando la acción. La mayoría de estas señales somatosensoriales surgen en lo siguiente: (1) los husos musculares; (2) los órganos tendinosos del músculo; o (3) los receptores táctiles de la piel que recubren los músculos.

Estas señales somáticas a menudo provocan una mejora por retroalimentación positiva de la contracción muscular de las siguientes formas. En el caso de los husos musculares, si las fibras musculares fusimotoras de los husos se contraen más de lo que se contraen las fibras musculares esqueléticas grandes, las porciones centrales de los husos se estiran y, por tanto, se excitan. Señales

desde estos husos luego regresan rápidamente a las células piramidales en la corteza motora, les indican que las fibras musculares grandes no se han contraído lo suficiente. Las células piramidales excitan aún más el músculo, ayudando a que su contracción alcance la contracción de los husos musculares. En el caso de los receptores táctiles, si la contracción muscular provoca una compresión de la piel contra un objeto, como la compresión de los dedos alrededor de un objeto que se está agarrando, las señales de los receptores cutáneos pueden, si es necesario, provocar una mayor excitación de los músculos. y, por lo tanto, aumentar la tensión del agarre de la mano.

Estimulación de las neuronas motoras espinales

Figura 56-6. muestra una sección transversal de un segmento de la médula espinal que demuestra lo siguiente: (1) múltiples tractos de control motor y sensoriomotor que entran en el segmento de la médula; y (2) una neurona motora anterior representativa en el medio de la sustancia gris del asta anterior. El haz corticoespinal y el haz rubroespinal se encuentran en las porciones dorsales de las columnas blancas laterales. Sus fibras terminan principalmente en interneuronas en el área intermedia de la sustancia gris del cordón.

En el agrandamiento cervical de la médula, donde se representan las manos y los dedos, un gran número de fibras corticoespinales y rubroespinales también terminan directamente en las neuronas motoras anteriores, lo que permite una ruta directa desde el cerebro para activar la contracción muscular. Este mecanismo concuerda con el hecho de que la corteza motora primaria tiene un grado de representación extremadamente alto para el control preciso de las acciones de la mano, el dedo y el pulgar.

Patrones de movimiento provocados por los centros de la médula espinal. De Capítulo 55, recuerde que la médula espinal puede proporcionar ciertos patrones reflejos específicos de movimiento en respuesta a la estimulación del nervio sensorial. Muchos de estos mismos patrones también son importantes cuando las neuronas motoras anteriores del cordón son excitadas por señales del cerebro. Por ejemplo, el reflejo de estiramiento es funcional en todo momento,

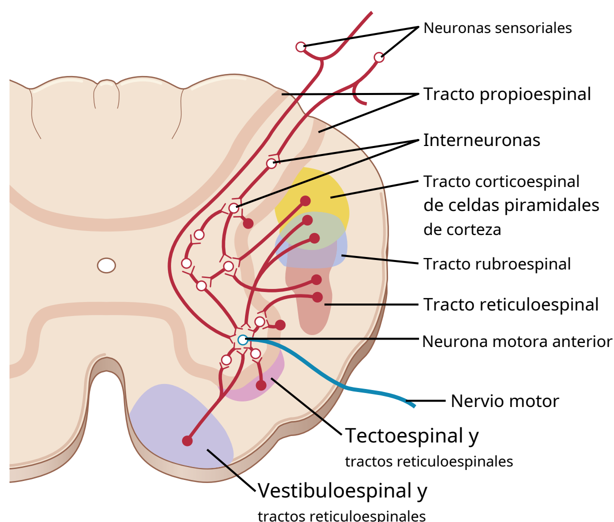


Figura 56-6.. Convergencia de diferentes vías de control motor en las neuronas motoras anteriores.

ayudando a amortiguar cualquier oscilación de los movimientos motores iniciados desde el cerebro. Este reflejo probablemente también proporciona al menos parte de la fuerza motriz requerida para causar contracciones musculares cuando las fibras intrafusales de los husos musculares se contraen más que las fibras musculares esqueléticas grandes, provocando así una estimulación refleja "servoasistida" del músculo, además de la estimulación directa por las fibras corticoespinales.

Además, cuando una señal cerebral excita un músculo, normalmente no es necesario transmitir una señal inversa para relajar el músculo antagonista al mismo tiempo; esta relajación se logra mediante el*inervación recíproca* circuito que siempre está presente en el cordón para coordinar la función de pares de músculos antagonistas.

Por último, otros mecanismos reflejos del cordón, como retraerse, pisar y caminar, rascarse y mecanismos posturales, pueden activarse mediante señales de "comando" del cerebro. Por lo tanto, las simples señales de comando del cerebro pueden iniciar muchas actividades motoras normales, particularmente para funciones como caminar y lograr diferentes actitudes posturales del cuerpo.

Efecto de las lesiones en la corteza motora o en la vía corticoespinal

Suministro de sangre cerebral reducido causado por un derrame cerebral. los El sistema de control del motor puede resultar dañado por una anomalía común denominada "accidente cerebrovascular". Un accidente cerebrovascular es causado por la rotura de un vaso sanguíneo que sufre una hemorragia en el cerebro o por la trombosis de una de las arterias principales que suministran sangre al cerebro. En cualquier caso, el resultado es la pérdida de suministro de sangre a la corteza o al tracto corticoespinal donde pasa a través de la cápsula interna entre el núcleo caudado y el putamen.

Extirpación de la corteza motora primaria (área piramidal dalis). La extirpación quirúrgica de una porción de la corteza motora primaria, el área que contiene las células piramidales gigantes de Betz, causa diversos grados de parálisis de los músculos representados. Si el núcleo caudado subyacente y las áreas motoras complementarias y premotoras adyacentes no están dañadas, aún pueden producirse movimientos de “fijación” posturales y de las extremidades, pero hay*pérdida del control voluntario de movimientos discretos de los segmentos distales de las extremidades, especialmente de las manos y los dedos.* Esto no significa que los músculos de la mano y los dedos no puedan contraerse; más bien, el*la capacidad de controlar los movimientos finos se ha ido.* A partir de estas observaciones, se puede concluir que el área pyramidalis es esencial para la iniciación voluntaria de movimientos finamente controlados, especialmente de las manos y los dedos.

Espasticidad muscular causada por lesiones que dañan grandes áreas adyacentes a la corteza motora. El motor primario la corteza normalmente ejerce un efecto estimulante tónico continuo sobre las neuronas motoras de la médula espinal; cuando se elimina este efecto estimulante,*hipotonía* resultados. La mayoría de las lesiones de la corteza motora, especialmente las causadas por un*carrera,* involucran no solo la corteza motora primaria sino también las partes adyacentes del cerebro, como los ganglios basales. En estos casos,*espasmo muscular* ocurre casi invariablemente en las áreas musculares afectadas en el *lado opuesto* del cuerpo (porque las vías motoras se cruzan hacia el lado opuesto). Este espasmo resulta principalmente

por daño a las vías accesorias de las porciones no piramidales de la corteza motora. Estas vías normalmente inhiben los núcleos motores del tronco encefálico vestibular y reticular. Cuando estos núcleos cesan en su estado de inhibición (es decir, se "desinhiben"), se activan espontáneamente y provocan un tono espástico excesivo en los músculos afectados, como veremos con más detalle más adelante en este capítulo. Esta espasticidad es la que normalmente acompaña a un "derrame cerebral" en un ser humano.

CONTROL DE LAS FUNCIONES DEL MOTOR POR EL VÁSTAGO CEREBRAL

El tronco encefálico consta de *médula, puente,* y *mesencéfalo (o mesencéfalo).* En cierto sentido, es una extensión de la médula espinal hacia arriba en la cavidad craneal porque contiene núcleos motores y sensoriales que realizan funciones motoras y sensoriales para las regiones de la cara y la cabeza de la misma manera que la médula espinal realiza estas funciones desde el cuello. abajo. En otro sentido, sin embargo, el tallo cerebral es su propio maestro porque proporciona muchas funciones especiales de control, como las siguientes:

1. Control de la respiración
2. Control del sistema cardiovascular
3. Control parcial de la función gastrointestinal
4. Control de muchos movimientos estereotipados del cuerpo
5. Control del equilibrio
6. Control de los movimientos oculares

Finalmente, el tronco cerebral sirve como una estación de paso para las "señales de comando" de los centros neuronales superiores. Muchas de estas funciones se analizan en otros capítulos de este texto. En las siguientes secciones, discutimos el papel del tronco encefálico en el control del movimiento y el equilibrio de todo el cuerpo. Especialmente importantes para estos propósitos son los*núcleos reticulares* y *núcleos vestibulares.*

APOYO DEL CUERPO CONTRA LA GRAVEDAD: FUNCIONES DE LOS NÚCLEOS RETICULAR Y VESTIBULAR

Figura 56-7. muestra la ubicación de los núcleos reticular y vestibular en el tronco encefálico.

Antagonismo excitatorio-inhibidor entre los núcleos reticular pontino y medular

Los núcleos reticulares se dividen en dos grupos principales: (1) *núcleos reticulares pontinos,* ubicado ligeramente posterior y lateralmente en la protuberancia y se extiende hacia el mesencéfalo; y 2)*núcleos reticulares medulares,* que se extienden a través de toda la médula, que se encuentran ventral y medialmente cerca de la línea media. Estos dos conjuntos de núcleos funcionan principalmente de manera antagónica entre sí, con el pontino excitando los músculos antigravitatorios y el medular relajando estos mismos músculos.

El sistema reticular pontino transmite señales excitadoras. Los núcleos reticulares pontinos transmiten señales excitatorias hacia abajo en el cordón a través del *retículo pontino*

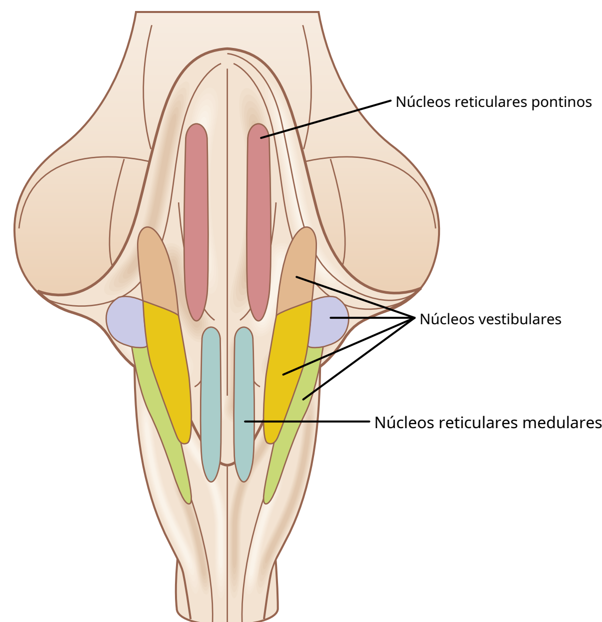


Figura 56-7.. Ubicaciones de los núcleos reticular y vestibular en el tronco encefálico.

tracto lospinal en la columna anterior del cordón, como se muestra en **Figura 56-8.**. Las fibras de esta vía terminan en las motoneuronas anteriores medial que excitan los músculos axiales del cuerpo, que lo sostienen contra la gravedad, es decir, los músculos de la columna vertebral y los músculos extensores de las extremidades.

Los núcleos reticulares pontinos tienen un alto grado de excitabilidad natural. Además, reciben fuertes señales excitatorias de los núcleos vestibulares, así como de los núcleos profundos del cerebelo. Por lo tanto, cuando el sistema excitador reticular pontino no se opone al sistema reticular medular, provoca una poderosa excitación de los músculos antigravedad en todo el cuerpo, tanto que los animales de cuatro patas pueden colocarse en posición de pie, apoyando el cuerpo contra la gravedad sin ningún problema. señales de niveles superiores del cerebro.

El sistema reticular medular transmite señales inhibidoras. Los núcleos reticulares medulares transmiten señales inhibitorias a las mismas neuronas motoras anteriores antigravedad a través de un tracto diferente, el *tracto reticuloespinal medular,* ubicado en la columna lateral del cordón, como también se muestra en **Figura 56-8.**. Los núcleos reticulares medulares reciben fuertes colaterales de entrada de lo siguiente: (1) el tracto corticoespinal; (2) el tracto rubroespinal; y (3) otras vías motoras. Estos tractos y vías normalmente activan el sistema inhibidor reticular medular para contrarrestar las señales excitatorias del sistema reticular pontino, por lo que, en condiciones normales, los músculos del cuerpo no están anormalmente tensos.

Sin embargo, algunas señales de áreas superiores del cerebro pueden "desinhibir" el sistema medular cuando el cerebro desea excitar el sistema pontino para provocar la bipedestación. En otras ocasiones, la excitación del sistema reticular medular puede

inhibir los músculos antigravedad en ciertas partes del cuerpo para permitir que esas partes realicen actividades motoras especiales. Los núcleos reticulares excitadores e inhibidores constituyen un sistema controlable que es manipulado por señales motoras de la corteza cerebral y de otros lugares para proporcionar las contracciones musculares de fondo necesarias para resistir la gravedad e inhibir grupos de músculos apropiados según sea necesario para que se puedan realizar otras funciones.

Papel de los núcleos vestibulares para excitar los músculos antigravedad

Todos *núcleos vestibulares*, se muestra en la **Figura 56-7.**, funcionan en asociación con los núcleos reticulares pontinos para controlar los músculos antigravedad. Los núcleos vestibulares transmiten fuertes señales excitatorias a los músculos antigravedad a través del *lateral* y *tractos vestibuloespinales medial* en las columnas anteriores de la médula espinal, como se muestra en **Figura 56-8.**. Sin este soporte de los núcleos vestibulares, el sistema reticular pontino perdería gran parte de su excitación de los músculos axiales antigravedad.

El papel específico de los núcleos vestibulares, sin embargo, es *selectivamente* controlar las señales excitatorias a los diferentes músculos antigravedad para mantener el equilibrio *en respuesta a las señales del aparato vestibular.* Discutiremos este concepto con más detalle más adelante en este capítulo.

El animal descerebrado desarrolla rigidez espástica. Cuando el tronco encefálico de un animal se secciona por debajo del nivel medio del mesencéfalo, pero los sistemas reticular pontino y medular, así como el sistema vestibular, se dejan intactos, una afección llamada *rigidez descerebrada* desarrolla*.* Esta rigidez no ocurre en todos los músculos del cuerpo, pero sí ocurre en los músculos antigravedad, los músculos del cuello y el tronco y los extensores de las piernas.

La causa de la rigidez descerebrada es el bloqueo de una entrada normalmente fuerte a los núcleos reticulares medulares desde la corteza cerebral, t él núcleos rojos y los ganglios basales.

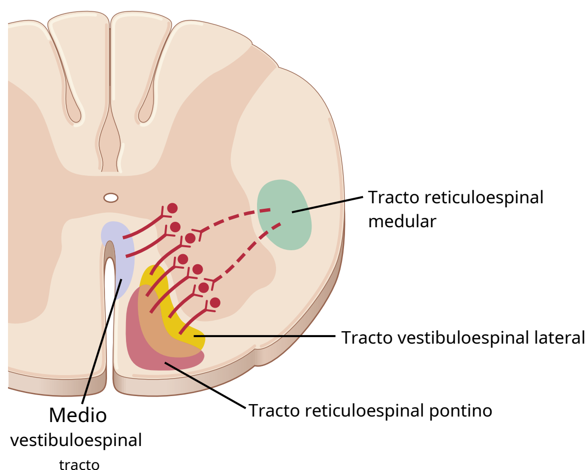


Figura 56-8.. Tractos vestibuloespinal y reticuloespinal que descienden en la médula espinal para excitar *(líneas sólidas)* o inhibir *(líneas punteadas)* las neuronas motoras anteriores que controlan la musculatura axial del cuerpo.

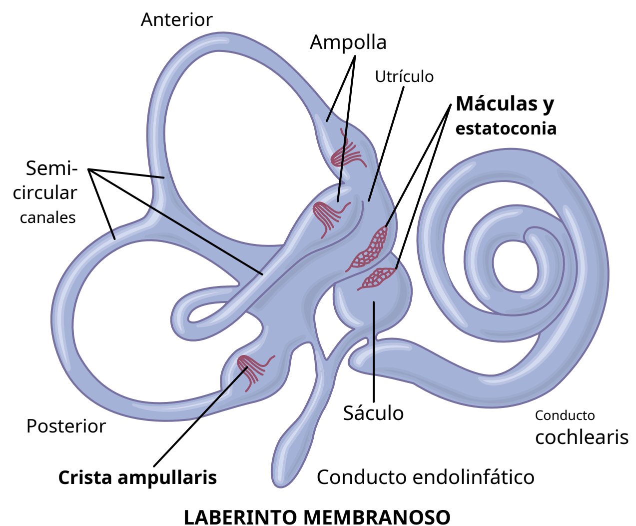
A falta de esta entrada, el sistema inhibidor reticular medular deja de funcionar, se produce una hiperactividad total del sistema excitador pontino y se desarrolla rigidez. Más adelante veremos que otras causas de rigidez ocurren en otras enfermedades neuromotoras, especialmente en las lesiones de los ganglios basales.

SENSACIONES VESTIBULARES Y MANTENIMIENTO DE EQUILIBRIO

APARATO VESTIBULAR

El aparato vestibular, mostrado en **Figura 56-9.**, es el órgano sensorial para detectar sensaciones de equilibrio. Está encerrado en un sistema de conductos óseos y cámaras ubicadas en la porción petrosa del hueso temporal, llamado *laberinto óseo.* Dentro de este sistema hay cámaras y tubos membranosos llamados *laberinto membranoso.* El laberinto membranoso es la parte funcional del aparato vestibular.

La parte superior de **Figura 56-9.** muestra el laberinto membranoso. Está compuesto principalmente por *cóclea* (conducto



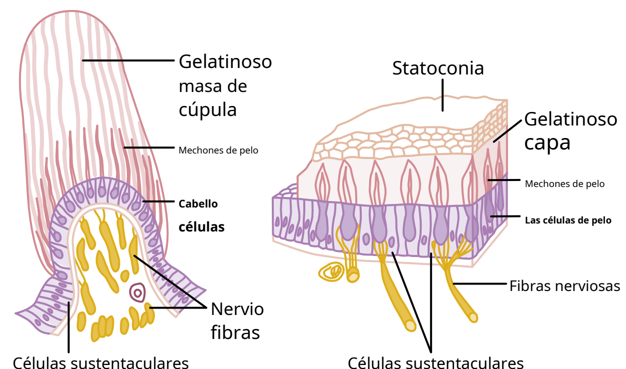


Figura 56-9.. Laberinto membranoso y organización de la crista ampullaris y la mácula.

cochlearis), tres *canales semicirculares,* y dos grandes cámaras, el *utrículo* y *sáculo.* La cóclea es el principal órgano sensorial para la audición (ver Capítulo 53) y tiene poco que ver con el equilibrio. sin embargo, el *canales semicirculares,* los *utrículo* y el *sáculo* son todas partes integrales del mecanismo de equilibrio.

"Máculas": órganos sensoriales del utrículo y el sáculo para detectar la orientación de la cabeza con respecto a la gravedad. Ubicado en la superficie interior de cada utrículo y sáculo, que se muestra en el diagrama superior de **Figura 56-9.**, es una pequeña área sensorial ligeramente mayor de 2 milímetros de diámetro llamada *mancha.* los *mácula del utrículo* radica principalmente en el *plano horizontal* en la superficie inferior del utrículo y juega un papel importante en la determinación de la orientación de la cabeza cuando la cabeza está erguida. Por el contrario, el *mácula del sáculo* se encuentra principalmente en una *plano vertical* e indica la orientación de la cabeza cuando la persona está acostada.

Cada mácula está cubierta por una capa gelatinosa en la que muchos pequeños cristales de carbonato de calcio llamados *estatoconia* están incrustados. También en la mácula hay miles de *Las células de pelo,* uno de los cuales se muestra en **Figura 56-10.**; estas células ciliadas proyectan *cilios* hasta la capa gelatinosa. Las bases y los lados de las células ciliadas hacen sinapsis con las terminaciones sensoriales del *nervio vestibular.*

La estatoconia calcificada tiene un *Gravedad específica* dos o tres veces la gravedad específica del líquido y los tejidos circundantes. El peso de la estatoconia dobla los cilios en la dirección de la atracción gravitacional.

Sensibilidad direccional de las células ciliadas: Kinocilium. Cada célula pilosa tiene alrededor de 100 cilios pequeños llamados *estereocilios,* más un gran cilio, el *kinocilium,* como se muestra en **Figura 56-10.**. El kinocilium siempre se encuentra a un lado y los estereocilios se acortan progresivamente hacia el otro lado de la célula. Minúsculos accesorios filamentosos, casi invisibles incluso para el microscopio electrónico, conectan la punta de cada estereocilio al siguiente estereocilio más largo y, finalmente, al kinocilio.

Debido a estas uniones, cuando los estereocilios se doblan en la dirección del cinocilio, las uniones filamentosas tiran en secuencia de los estereocilios, tirando de ellos hacia afuera del cuerpo celular. Este movimiento abre varios cientos de canales de cationes en la membrana celular neuronal alrededor de las bases de los estereocilios, y estos canales son capaces de conducir un gran número de iones positivos. Por lo tanto, los iones positivos se vierten en la célula desde el líquido endolinfático circundante, causando *despolarización de la membrana del receptor.* Por el contrario, doblar la pila de estereocilios en la dirección opuesta (hacia atrás, alejándose del cinocilio) reduce la tensión en los accesorios; este movimiento cierra los canales iónicos, provocando *hiperpolarización del receptor.*

En condiciones normales de reposo, las fibras nerviosas que salen de las células ciliadas transmiten impulsos nerviosos continuos a una velocidad de aproximadamente 100 por segundo. Cuando los estereocilios son

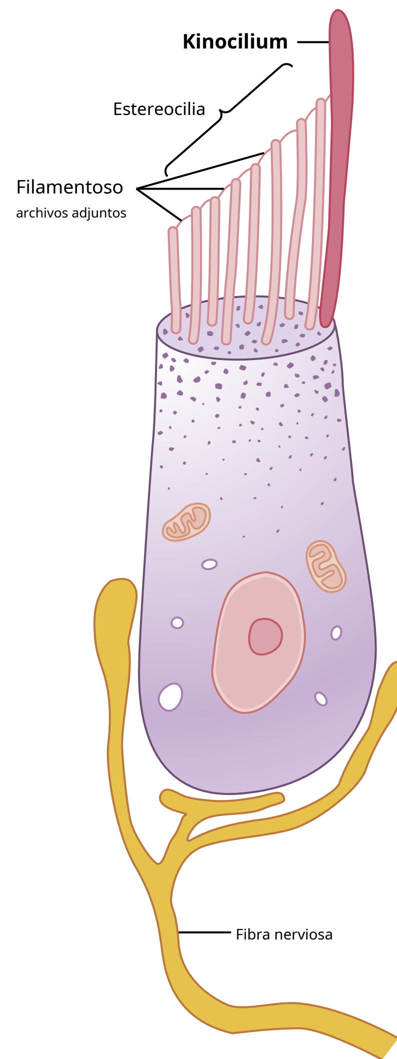


Figura 56-10.. Célula pilosa del aparato de equilibrio y sus sinapsis con el nervio vestibular.

inclinado hacia el kinocilium, el tráfico de impulsos aumenta, a menudo a varios cientos por segundo; a la inversa, doblar los cilios lejos del kinocilium disminuye el tráfico de impulsos, a menudo apagándolo por completo. Por lo tanto, a medida que cambia la orientación de la cabeza en el espacio y el peso de la estatoconia dobla los cilios, se transmiten señales apropiadas al cerebro para controlar el equilibrio.

En cada mácula, cada una de las células ciliadas está orientada en una dirección diferente, de modo que algunas de las células ciliadas se estimulan cuando la cabeza se inclina hacia adelante, algunas se estimulan cuando se dobla hacia atrás, otras se estimulan cuando se dobla hacia un lado, y así sucesivamente. . Por tanto, se produce un patrón de excitación diferente en las fibras nerviosas maculares para cada orientación de la cabeza en el campo gravitacional. Es este "patrón" el que informa al cerebro de la orientación de la cabeza en el espacio.

Conductos semicirculares. Los tres conductos semicirculares de cada aparato vestibular, conocidos como *anterior posterior,* y *conductos semicirculares laterales (horizontales),* están dispuestos en ángulo recto entre sí de modo que representen los tres planos en el espacio. Cuando la cabeza se inclina hacia adelante unos 30

grados, los conductos semicirculares laterales son aproximadamente horizontales con respecto a la superficie de la Tierra; los conductos anteriores están en planos verticales que se proyectan*hacia adelante y 45 grados hacia afuera,* mientras que los conductos posteriores están en planos verticales que proyectan *hacia atrás y 45 grados hacia afuera.*

Cada conducto semicircular tiene un ensanchamiento en uno de sus extremos llamado el *ampolla,* y los conductos y la ampolla están llenos de un líquido llamado *endolinfa.* El flujo de este líquido a través de uno de los conductos y a través de su ampolla excita el órgano sensorial de la ampolla de la siguiente manera: **Figura 56-11.** muestra una pequeña cresta en cada ampolla llamada *crista ampullaris.* Encima de esta crista hay una masa de tejido gelatinoso suelto, el *cúpula.* Cuando la cabeza de una persona comienza a girar en cualquier dirección, la inercia del líquido en uno o más de los conductos semicirculares hace que el líquido permanezca estacionario mientras que el conducto semicircular gira con la cabeza. Este proceso hace que el líquido fluya desde el conducto y a través de la ampolla, doblando la cúpula hacia un lado, como lo demuestra la posición de la cúpula coloreada en**Figura 56-11.**. La rotación de la cabeza en la dirección opuesta hace que la cúpula se doble hacia el lado opuesto.

Cientos de cilios de las células ciliadas ubicadas en la cresta ampular se proyectan hacia la cúpula. Los cinocilios de estas células ciliadas están todos orientados en la misma dirección en la cúpula, y doblar la cúpula en esa dirección provoca la despolarización de las células ciliadas, mientras que doblarla en la dirección opuesta hiperpolariza las células. Luego, desde las células ciliadas, las señales apropiadas se envían a través del *nervio vestibular* para informar al sistema nervioso central de un *cambio de rotacion* de la cabeza y el *tasa de cambio* en cada los tres planos del espacio.

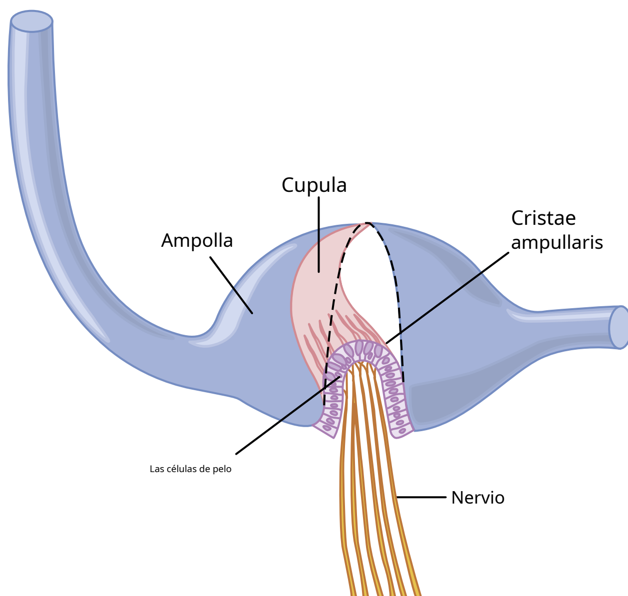


Figura 56-11.. Movimiento de la cúpula y sus pelos incrustados al inicio de la rotación.

FUNCIÓN DEL UTRÍCULO Y SÁCULO EN EL MANTENIMIENTO DE ESTÁTICA EQUILIBRIO

Es especialmente importante que las células ciliadas estén todas orientadas en diferentes direcciones en las máculas de los utrículos y sáculos, de modo que con diferentes posiciones de la cabeza, se estimulen diferentes células ciliadas. Los "patrones" de estimulación de las diferentes células ciliadas informan al cerebro de la posición de la cabeza con respecto al tirón de la gravedad. A su vez, los sistemas nerviosos motores vestibular, cerebeloso y reticular del cerebro excitan los músculos posturales apropiados para mantener el equilibrio adecuado.

Este sistema de utrículo y sáculo funciona de manera extremadamente eficaz para mantener el equilibrio cuando la cabeza está en la posición casi vertical. De hecho, una persona puede determinar tan solo medio grado de desequilibrio cuando el cuerpo se inclina desde la posición vertical precisa.

Detección de aceleración lineal por utrículo y sáculo-máculas. Cuando el cuerpo se empuja repentinamente hacia adelante, es decir, cuando el cuerpo se acelera, la estatoconia, que tiene una inercia de masa mayor que el líquido circundante, cae hacia atrás sobre los cilios de las células ciliadas y la información del desequilibrio se envía a los centros nerviosos, lo que hace que la persona se siente como si él o ella estuvieran cayendo hacia atrás. Esta sensación automáticamente hace que la persona se incline hacia adelante hasta que el desplazamiento anterior resultante de la estatoconia sea exactamente igual a la tendencia de la estatoconia a caer hacia atrás debido a la aceleración. En este punto, el sistema nervioso detecta un estado de equilibrio adecuado y no inclina más el cuerpo hacia adelante. Por lo tanto, las máculas operan para mantener el equilibrio durante la aceleración lineal exactamente de la misma manera que operan durante el equilibrio estático.

Las máculas *no* operar para la detección de lineal *velocidad.* Cuando los corredores comienzan a correr por primera vez, deben inclinarse mucho hacia adelante para evitar caer hacia atrás debido a la *aceleración,* pero una vez que hayan alcanzado la velocidad de carrera, si estuvieran corriendo en el vacío, no tendrían que inclinarse hacia adelante. Cuando corren en el aire, se inclinan hacia adelante para mantener el equilibrio solo debido a la resistencia del aire contra sus cuerpos; en este caso, no son las máculas las que las hacen delgadas, sino la presión del aire que actúa sobre los órganos terminales de presión en la piel, lo que inicia los ajustes de equilibrio adecuados para evitar caídas.

DETECCIÓN DE LA ROTACIÓN DE LA CABEZA POR LOS CONDUCTOS SEMICIRCULARES

Cuando la cabeza de repente comienza a girar en cualquier dirección (llamado *aceleración angular*), la endolinfa en los conductos semicirculares, debido a su inercia, tiende a permanecer estacionaria mientras los conductos semicirculares giran. Este mecanismo provoca un flujo relativo de fluido en los conductos en la dirección opuesta a la rotación del cabezal.

Figura 56-12. muestra una señal de descarga típica de una sola célula pilosa en la cresta ampullaris cuando se gira un animal durante 40 segundos, demostrando lo siguiente: (1) incluso cuando la cúpula está en su posición de reposo, la célula pilosa emite un tónico

descarga de aproximadamente 100 impulsos por segundo; (2) cuando el animal comienza a girar, los pelos se doblan hacia un lado y la tasa de descarga aumenta considerablemente; y (3) con la rotación continua, el exceso de descarga de la célula pilosa disminuye gradualmente hasta el nivel de reposo durante los siguientes segundos.

La razón de esta adaptación del receptor es que dentro de los primeros segundos de rotación, la resistencia inversa al flujo de líquido en el conducto semicircular y más allá de la cúpula doblada hace que la endolinfa comience a girar tan rápidamente como el propio canal semicircular. Luego, en otros 5 a 20 segundos, la cúpula regresa lentamente a su posición de reposo en el medio de la ampolla debido a su propio retroceso elástico.

Cuando la rotación se detiene repentinamente, ocurren efectos exactamente opuestos: la endolinfa continúa girando mientras el conducto semicircular se detiene. Esta vez, la cúpula se dobla en la dirección opuesta, lo que hace que la célula pilosa deje de descargarse por completo. Después de unos segundos, la endolinfa deja de moverse y la cúpula regresa gradualmente a su posición de reposo, lo que permite que la descarga de las células ciliadas vuelva a su nivel tónico normal, como se muestra a la derecha en**Figura 56-12.**. Así, el conducto semicircular transmite una señal de una polaridad cuando la cabeza *comienza* rotar y de polaridad opuesta cuando se *se detiene* giratorio.

Función “predictiva” del sistema de conductos semicirculares en el mantenimiento del equilibrio. Debido a que los conductos semicirculares no detectan que el cuerpo está desequilibrado hacia adelante, hacia los lados o hacia atrás, uno podría preguntarse: "¿Cuál es la función de los conductos semicirculares en el mantenimiento del equilibrio?" Todo lo que detectan es que la cabeza de la persona está *comienzo* o *parada* para girar en una dirección u otra. Por lo tanto, la función de los conductos semicirculares no es mantener el equilibrio estático o mantener el equilibrio durante movimientos constantes de dirección o rotación. Sin embargo, la pérdida de función de los conductos semicirculares hace que una persona tenga un equilibrio deficiente cuando intenta realizar *cambio rápido e intrincado* movimientos corporales.

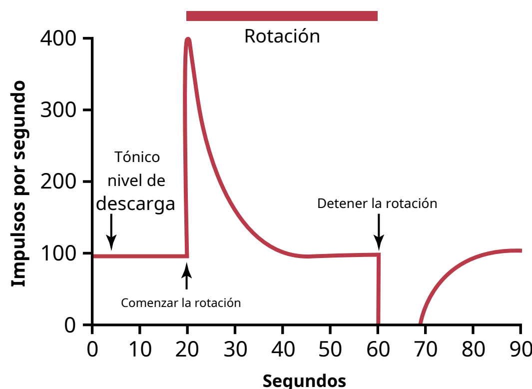


Figura 56-12.. Respuesta de una célula pilosa cuando un canal semicircular es estimulado primero por el inicio de la rotación de la cabeza y luego deteniendo la rotación.

La función de los conductos semicirculares se puede explicar con la siguiente ilustración: si una persona está corriendo hacia adelante rápidamente y luego de repente comienza a girar hacia un lado, *perderá el equilibrio una fracción de segundo después* a menos que se realicen las correcciones apropiadas *antes de tiempo.* Sin embargo, las máculas del utrículo y el sáculo no pueden detectar que la persona está desequilibrada hasta que *después* se ha producido la pérdida de equilibrio. Los conductos semicirculares, sin embargo, ya habrán detectado que la persona está girando, y esta información puede informar fácilmente al sistema nervioso central del hecho de que la persona *voluntad* perder el equilibrio en la siguiente fracción de segundo más o menos a menos que alguna *corrección anticipatoria* está hecho.

En otras palabras, el mecanismo del conducto semicircular *predice* ese desequilibrio va a ocurrir y por lo tanto hace que los centros de equilibrio realicen los ajustes preventivos anticipatorios apropiados, lo que ayuda a la persona a mantener el equilibrio antes de que la situación pueda corregirse.

Eliminación de la *lóbulos floculonodulares* del cerebelo impide la detección normal de las señales de los conductos semicirculares, pero tiene menos efecto en la detección de las señales maculares. Es especialmente interesante que el cerebelo sirva como un órgano "predictivo" para la mayoría de los movimientos rápidos del cuerpo, así como para aquellos que involucran el equilibrio. Estas otras funciones del cerebelo se analizan en Capitulo 57.

Mecanismos vestibulares para estabilizar los ojos

Cuando una persona cambia rápidamente de dirección de movimiento o incluso inclina la cabeza hacia los lados, hacia adelante o hacia atrás, sería imposible mantener una imagen estable en las retinas a menos que la persona tuviera algún mecanismo de control automático para estabilizar la dirección de la mirada de los ojos. Además, los ojos serían de poca utilidad para detectar una imagen a menos que permanecieran fijos en cada objeto el tiempo suficiente para obtener una imagen clara. Afortunadamente, cada vez que se gira la cabeza repentinamente, las señales de los conductos semicirculares hacen que los ojos giren en una dirección igual y opuesta a la rotación de la cabeza. Este movimiento es el resultado de reflejos transmitidos a través del *núcleos vestibulares* y el *fascículo longitudinal medial* al *núcleos oculomotores.* Estos reflejos se describen en Capitulo 52.

Otros factores relacionados con el equilibrio

Propioceptores de cuello. El aparato vestibular detecta la orientación y el movimiento. *solo de la cabeza.* Por tanto, es fundamental que los centros nerviosos también reciban información adecuada sobre la orientación de la cabeza con respecto al cuerpo. Esta información se transmite desde los propioceptores del cuello y el cuerpo directamente a los núcleos vestibular y reticular del tronco encefálico e indirectamente a través del cerebelo.

Entre la información propioceptiva más importante necesaria para el mantenimiento del equilibrio se encuentra la transmitida por *receptores articulares del cuello.* Cuando la cabeza se inclina en una dirección doblando el cuello, los impulsos de los propioceptores del cuello mantienen las señales que se originan en los vasos.

aparato tibular de dar a la persona una sensación de desequilibrio. Realizan esta función transmitiendo señales que se oponen exactamente a las señales transmitidas desde el aparato vestibular. Sin embargo, *cuando todo el cuerpo* se inclina en una dirección, los impulsos del aparato vestibular *no se oponen* por señales de los propioceptores del cuello; por lo tanto, en este caso, la persona percibe un cambio en el estado de equilibrio de todo el cuerpo.

Información propioceptiva y extraceptiva de Otras partes del cuerpo. La información propioceptiva de otras partes del cuerpo además del cuello también es importante para el mantenimiento del equilibrio. Por ejemplo, las sensaciones de presión de las almohadillas le dicen a uno (1) si el peso se distribuye equitativamente entre los dos pies y (2) si el peso en los pies está más hacia adelante o hacia atrás.

La información exteroceptiva es especialmente necesaria para el mantenimiento del equilibrio cuando una persona está corriendo. La presión del aire contra la parte delantera del cuerpo indica que una fuerza se opone al cuerpo en una dirección diferente a la causada por la atracción gravitacional; como resultado, la persona se inclina hacia adelante para oponerse a esta fuerza.

Importancia de la información visual para mantener el equilibrio librium. Después de la destrucción del aparato vestibular, e incluso después de la pérdida de la mayor parte de la información propioceptiva del cuerpo, una persona aún puede usar los mecanismos visuales de manera razonablemente efectiva para mantener el equilibrio. Incluso un ligero movimiento lineal o rotacional del cuerpo cambia instantáneamente las imágenes visuales en la retina, y esta información se transmite a los centros de equilibrio. Algunas personas con destrucción bilateral del aparato vestibular tienen un equilibrio casi normal siempre que sus ojos estén abiertos y todos los movimientos se realicen lentamente. Sin embargo, cuando se mueve rápidamente o cuando los ojos están cerrados, el equilibrio se pierde inmediatamente.

Conexiones neuronales del aparato vestibular con el sistema nervioso central

Figura 53-13. muestra las conexiones en el rombencéfalo del nervio vestibular. La mayoría de las fibras nerviosas vestibulares terminan en el tallo cerebral en el *núcleos vestibulares*, que se encuentran aproximadamente en la unión de la médula y la protuberancia. Algunas fibras pasan directamente a los núcleos reticulares del tronco encefálico sin sinapsis y también a los núcleos de los lóbulos cerebeloso fastigial, uvular y floculonodular. Las fibras que terminan en los núcleos vestibulares del tronco encefálico hacen sinapsis con neuronas de segundo orden que también envían fibras al cerebelo, los tractos vestibuloespinales, el fascículo longitudinal medial y otras áreas del tallo cerebral, en particular los núcleos reticulares.

La vía principal para los reflejos de equilibrio comienza en los nervios vestibulares, donde los nervios son excitados por el aparato vestibular. La vía luego pasa a los núcleos vestibulares y al cerebelo. A continuación, las señales se envían a los núcleos reticulares del tronco encefálico, así como a la médula espinal a través de los tractos vestibuloespinal y reticuloespinal. Las señales al cordón controlan la interacción entre la facilitación y la inhibición de los muchos músculos antigravedad, controlando así automáticamente el equilibrio.

los *floculonodular* lóbulos del cerebelo están especialmente preocupados por las señales de equilibrio dinámico de los conductos semicirculares. De hecho, la destrucción de estos lóbulos da como resultado casi exactamente los mismos síntomas clínicos que la destrucción de los conductos semicirculares. Es decir, una lesión grave en los lóbulos o en los conductos provoca la pérdida del equilibrio dinámico durante *cambios rápidos en la dirección del movimiento* pero no perturba seriamente el equilibrio en condiciones estáticas. Se cree que el *úvula* del cerebelo juega un papel importante similar en el equilibrio estático.

Las señales transmitidas hacia arriba en el tronco del encéfalo desde los núcleos vestibulares y el cerebelo a través del *fascículo longitudinal medial* provocan movimientos correctivos de los ojos cada vez que la cabeza gira, por lo que los ojos permanecen fijos en un objeto visual específico. Las señales también pasan hacia arriba (ya sea a través de este mismo tracto o a través de tractos reticulares) a la corteza cerebral, terminando en un centro cortical primario para el equilibrio ubicado en el lóbulo parietal profundo en la fisura de Silvio en el lado opuesto de la fisura desde el área auditiva de la circunvolución temporal superior. Estas señales informan a la psique del estado de equilibrio del cuerpo.

Funciones de los núcleos del tronco cerebral en el control de los movimientos subconscientes y estereotipados

En raras ocasiones, un bebé nace sin estructuras cerebrales por encima de la región mesencefálica, una afección llamada *anencefalia.* Algunos de estos bebés se han mantenido con vida durante muchos meses. Son capaces de realizar algunos movimientos estereotipados para alimentarse, como amamantar, sacar alimentos desagradables de la boca y mover las manos a la boca para chuparse los dedos. Además, pueden bostezar y estirarse. Pueden llorar y pueden seguir objetos con movimientos de ojos y cabeza. Además, ejercer presión sobre la parte anterior superior de las piernas hace que se tire a la posición sentada. Es evidente que muchas de las funciones motoras estereotipadas del ser humano están integradas en el tronco encefálico.

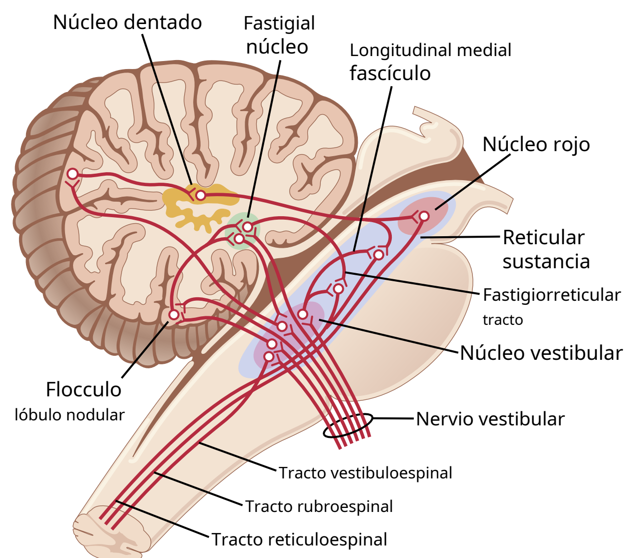


Figura 56-13.. Conexiones de los nervios vestibulares a través de los núcleos vestibulares *(área ovalada rosa grande)* con otras áreas del sistema nervioso central.

Bibliografía

Cembrowski MS, Spruston N: La heterogeneidad dentro de los tipos de células clásicas es la regla: lecciones de las neuronas piramidales del hipocampo. Nat Rev Neurosci 20: 193, 2019.

Cullen KE: procesamiento vestibular durante el auto-movimiento natural: implicaciones para la percepción y la acción. Nat Rev Neurosci 20: 346, 2019. Cullen KE, Taube JS: Nuestro sentido de la dirección: progreso, controversias y desafíos. Nat Neurosci 20: 1465, 2017.

Dokka K, Park H, Jansen M, DeAngelis GC, Angelaki DE: La inferencia causal explica la percepción del rumbo en presencia del movimiento del objeto. Proc Natl Acad Sci USA 116: 9060, 2019.

Ebbesen CL, Brecht M: Corteza motora: ¿actuar o no actuar? Nat Rev Neurosci 18: 694, 2017.

Fetsch CR, DeAngelis GC, Angelaki DE: Reduciendo la brecha entre las teorías de la integración de señales sensoriales y la fisiología de las neuronas multisensoriales. Nat Rev Neurosci 14: 429, 2013.

Harrison TC, Murphy TH: Mapas motores y control cortical del movimiento. Curr Opin Neurobiol 24:88, 2014.

Holtmaat A, Svoboda K: Plasticidad sináptica estructural dependiente de la experiencia en el cerebro de los mamíferos. Nat Rev Neurosci 10: 647, 2009. KimHR, Angelaki DE, DeAngelis GC: La base neuronal de la percepción de profundidad a partir de la paralaje de movimiento. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2016 19 de junio; 371 (1697). pii: 20150256. doi: 10.1098 / rstb.2015.0256. Laurens J, Angelaki DE: El vómito cerebral: una perspectiva de cómo la auto-movimiento actualiza el atractor de células en la dirección de la cabeza. Neurona 97: 275, 2018.

Nachev P, Kennard C, Husain M: Papel funcional de las áreas motoras suplementarias y pre-suplementarias. Nat Rev Neurosci 9: 856, 2008.

Proske U, Allen T: La base neural de los sentidos del esfuerzo, la fuerza y la pesadez. Exp Brain Res 237: 589, 2019.

Proske U, Gandevia SC: Sentidos cinestésicos. Compr Physiol 8: 1157, 2018.

Proske U, Gandevia SC: Los sentidos propioceptivos: su función en la señalización de la forma del cuerpo, la posición y el movimiento del cuerpo y la fuerza muscular. Physiol Rev 92: 1651, 2012.

Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Rozzi S: Mecanismos corticales subyacentes a la organización de acciones dirigidas a objetivos y comprensión de la acción basada en neuronas espejo. Physiol Rev 94: 655, 2014. Rizzolatti G, Sinigaglia C: El mecanismo del espejo: un principio básico de la función cerebral. Nat Rev Neurosci. 17: 757, 2016.

Robles L, Ruggero MA: Mecánica de la cóclea de los mamíferos. Physiol Rev 81: 1305, 2001.

Roelfsema PR, Holtmaat A: Control de la plasticidad sináptica en redes corticales profundas. Nat Rev Neurosci 19: 166, 2018.

Scott SK, McGettigan C, Eisner F: Un poco más de conversación, un poco menos de acción: roles candidatos para la corteza motora en la percepción del habla. Nat Rev Neurosci 10: 295, 2009.

Svoboda K, Li N: Mecanismos neuronales de planificación del movimiento: corteza motora y más allá. Curr Opin Neurobiol 49:33, 2018.



CAPÍTULO 5 7

Contribuciones de los ganglios cerebelosos y basales al control general del motor

Además de las áreas de la corteza cerebral que estimulan la contracción muscular, otras dos estructuras cerebrales son esenciales para la función motora normal: el *cerebelo* y el *ganglios basales*. Ninguna de estas estructuras puede controlar la función muscular por sí sola. En cambio, estas estructuras siempre funcionan en asociación con otros sistemas de control de motores.

El cerebelo juega un papel importante en la sincronización de las actividades motoras y en la progresión rápida y suave de un movimiento muscular al siguiente. También ayuda a controlar la intensidad de la contracción muscular cuando cambia la carga muscular y controla la interacción instantánea necesaria entre los grupos de músculos agonistas y antagonistas.

Los ganglios basales ayudan a planificar y controlar patrones complejos de movimiento muscular. Controlan las intensidades relativas de los movimientos separados, las direcciones de los movimientos y la secuencia de múltiples movimientos sucesivos y paralelos para lograr objetivos motores específicos y complicados. Este capítulo explica las funciones básicas del cerebelo y los ganglios basales y analiza los mecanismos cerebrales generales para lograr una coordinación compleja de la actividad motora total.

EL CEREBELO Y SUS FUNCIONES MOTORAS

El cerebelo, ilustrado en **Figuras 57-1** y **57-2**, ha sido llamado durante mucho tiempo un *zona silenciosa* del cerebro, principalmente porque la excitación eléctrica del cerebelo no causa ninguna sensación consciente y rara vez provoca algún movimiento motor. Sin embargo, la extirpación del cerebelo hace que los movimientos corporales se vuelvan muy anormales. El cerebelo es especialmente vital durante las actividades musculares rápidas como correr, escribir, tocar el piano e incluso hablar. La pérdida de esta zona del cerebro puede provocar una falta casi total de coordinación de estas actividades, aunque su pérdida no provoca la parálisis de ningún músculo.

¿Cómo puede el cerebelo ser tan importante cuando no tiene la capacidad directa de causar la contracción muscular? La respuesta es que ayuda a secuenciar y monitorear las actividades motoras y hace ajustes correctivos mientras se ejecutan las actividades para que se ajusten a las señales motoras dirigidas por la corteza motora cerebral y otras partes del cerebro.

El cerebelo recibe información continuamente actualizada sobre la secuencia deseada de contracciones musculares de las áreas de control motor del cerebro; también recibe información sensorial continua de las partes periféricas del cuerpo, dando cambios secuenciales en el estado de cada parte del cuerpo: su posición, velocidad de movimiento, fuerzas que actúan sobre ella, etc. El cerebelo luego*compara* los movimientos reales representados por la información de retroalimentación sensorial periférica con los movimientos previstos por el sistema motor. Si los dos no se comparan favorablemente, entonces se transmiten señales correctivas instantáneas subconscientes al sistema motor para aumentar o disminuir los niveles de activación de músculos específicos.

El cerebelo también ayuda a la corteza cerebral a planificar el siguiente movimiento secuencial con una fracción de segundo de anticipación mientras el movimiento actual aún se está ejecutando, lo que ayuda a la persona a progresar sin problemas de un movimiento al siguiente. Además, aprende de sus errores. Si un movimiento no ocurre exactamente como se pretendía, el circuito cerebeloso aprende a hacer un movimiento más fuerte o más débil la próxima vez. Para realizar este ajuste, se producen cambios en la excitabilidad de las neuronas cerebelosas apropiadas, lo que hace que las contracciones musculares posteriores se correspondan mejor con los movimientos previstos.

Áreas anatómicas y funcionales del cerebelo

Anatómicamente, el cerebelo está dividido en tres lóbulos por dos fisuras profundas, como se muestra en **Figuras 57-1** y **57-2**: (1) el *lóbulo anterior,* (2) el *lóbulo posterior,* y (3) el *lóbulo floculonodular.* El lóbulo floculonodular es la porción más antigua del cerebelo; se desarrolló junto con (y funciona con) el sistema vestibular en el control del equilibrio corporal, como se analiza en Capítulo 56.

Divisiones funcionales longitudinales de la anterior y Lóbulos posteriores. Desde un punto de vista funcional, los lóbulos anterior y posterior están organizados no por lóbulos sino a lo largo del eje longitudinal, como se demuestra en **Figura 57-2.**, que muestra una vista posterior del cerebelo humano después de que el extremo inferior del cerebelo posterior se haya enrollado hacia abajo desde su posición normalmente oculta. Note, en el centro del cerebelo, una banda estrecha llamada

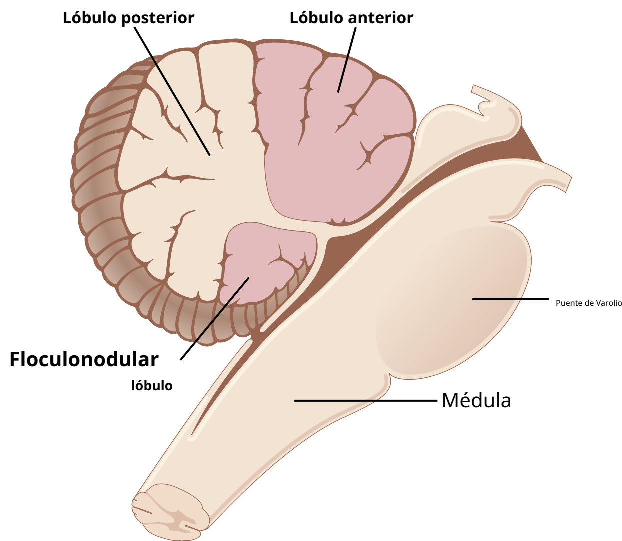


Figura 57-1 Lóbulos anatómicos del cerebelo visto desde el Lado lateral.

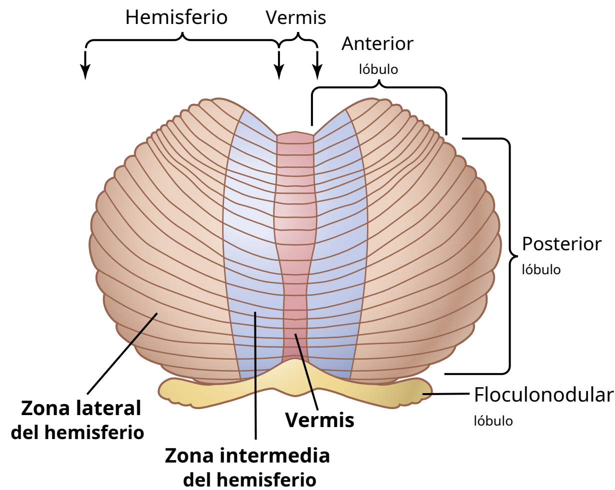


Figura 57-2. Partes funcionales del cerebelo como se ve desde la vista posteroinferior, con la parte más inferior del cerebelo enrollada hacia afuera para aplanar la superficie.

los *vermis,* que está separado del resto del cerebelo por surcos poco profundos. La mayoría de las funciones de control del cerebelo para los movimientos musculares del*cuerpo axial*, *cuello*, *espalda*, *y caderas* se encuentran en esta zona.

A cada lado del vermis hay una gran protuberancia lateral *hemisferio cerebeloso;* cada uno de estos hemisferios se divide en un *zona intermedia* y un *zona lateral.* La zona intermedia del hemisferio se ocupa de controlar las contracciones musculares en las porciones distales de las extremidades superiores e inferiores, especialmente las manos, los dedos de las manos, los pies y los dedos de los pies. La zona lateral del hemisferio opera a un nivel mucho más remoto porque esta área se une con la corteza cerebral en la planificación general de los movimientos motores secuenciales. Sin esta zona lateral, la mayoría de las actividades motoras discretas del cuerpo pierden su sincronización y secuenciación apropiadas y, por lo tanto, se descoordinan, como veremos con más detalle más adelante en este capítulo.

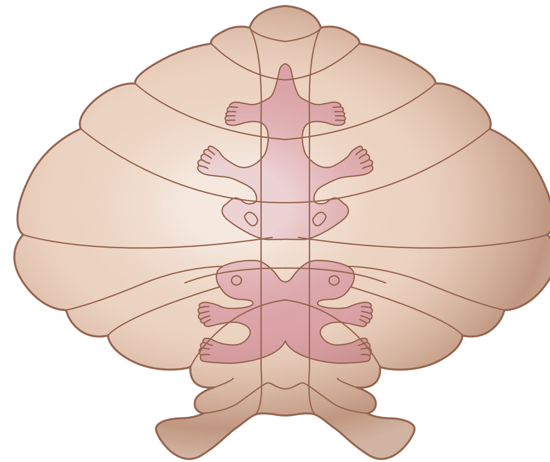


Figura 57-3. Áreas de proyección somatosensorial en el cerebelo corteza.

Representación topográfica del cuerpo en la Mis y Zonas Intermedias. De la misma manera que el La corteza sensorial cerebral, la corteza motora, los ganglios basales, los núcleos rojos y la formación reticular tienen representaciones topográficas de las diferentes partes del cuerpo, al igual que el vermis y las zonas intermedias del cerebelo. **Figura 57-3.** muestra dos de tales representaciones. Tenga en cuenta que las porciones axiales del cuerpo se encuentran en la parte del vermis del cerebelo, mientras que las extremidades y las regiones faciales se encuentran en las zonas intermedias. Estas representaciones topográficas reciben señales nerviosas aferentes de todas las partes respectivas del cuerpo, así como de las áreas motoras topográficas correspondientes en la corteza cerebral y el tronco encefálico. A su vez, envían señales motoras a las mismas áreas topográficas respectivas de la corteza motora cerebral, así como a las áreas topográficas del núcleo rojo y la formación reticular en el tallo cerebral.

Tenga en cuenta que las grandes porciones laterales de los hemisferios cerebelosos *no* tienen representaciones topográficas del cuerpo. Estas áreas del cerebelo reciben señales de entrada casi exclusivamente de la corteza cerebral, especialmente las áreas premotoras de la corteza frontal, y de las áreas de asociación somatosensorial y otras áreas sensoriales de la corteza parietal. Esta conectividad con la corteza cerebral permite que las porciones laterales de los hemisferios cerebelosos desempeñen un papel importante en la planificación y coordinación de las funciones corporales.*rápido* actividades musculares secuenciales que ocurren una tras otra en fracciones de segundo.

Circuito neuronal del cerebelo

La corteza cerebelosa humana es en realidad una gran hoja doblada, de unos 17 centímetros de ancho por 120 centímetros de largo, con los pliegues en forma transversal, como se muestra en **Figuras 57-2** y **57-3**. Cada pliegue se llama*folio.* Yaciendo profundamente debajo de la masa plegada de la corteza cerebelosa son *núcleos cerebelosos profundos.*

Vías de entrada al cerebelo

Vías aferentes de otras partes del cerebro. los Las vías de entrada básicas al cerebelo se muestran en **Figura 57-4.**. Una vía aferente extensa e importante es la vía corticopontocerebelosa, que se origina en el

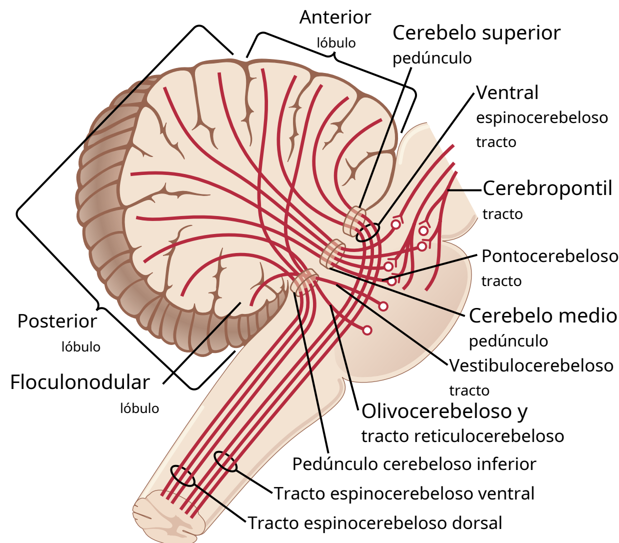


Figura 57-4. Principal *aferente* tractos al cerebelo.

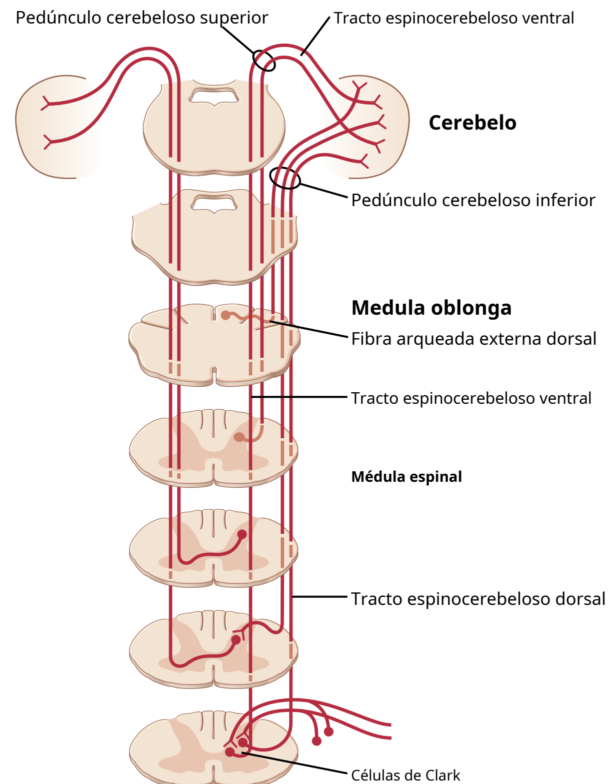


Figura 57-5. Tractos espinocerebelosos.

cortezas cerebrales motoras y premotoras y también en la corteza cerebral somatosensorial. Pasa a través de los núcleos pontilares y los tractos pontocerebelosos principalmente a las divisiones laterales de los hemisferios cerebelosos en el lado opuesto del cerebro a las áreas cerebrales.

Además, en cada lado del tronco encefálico se originan importantes tractos aferentes. Estos tratados incluyen lo siguiente: (1) un extenso tracto olivocerebeloso, que pasa desde la aceituna inferior a todas las partes del cerebelo y es excitado en la aceituna por fibras de la corteza motora cerebral, ganglios basales, áreas extendidas de la formación reticular y médula espinal; (2) fibras vestibulocerebelosas, algunas de las cuales se originan en el propio aparato vestibular y otras en los núcleos vestibulares del tronco encefálico, y casi todas estas fibras terminan en el lóbulo floculonodular y el núcleo fastigial del cerebelo; y (3) fibras reticulocerebelosas, que se originan en diferentes porciones de la formación reticular del tronco encefálico y terminan en las áreas cerebelosas de la línea media (principalmente en el vermis).

Vías aferentes de la periferia. El cerebelo también recibe importantes señales sensoriales directamente de las partes periféricas del cuerpo, principalmente a través de cuatro tractos a cada lado, dos de los cuales están ubicados dorsalmente en el cordón y dos ventralmente. Los dos más importantes de estos tratados se muestran en**Figura 57-5.**, los *tracto espinocerebeloso dorsal* y el *tracto espinocerebeloso ventral.* El tracto dorsal ingresa al cerebelo a través del pedúnculo cerebeloso inferior y termina en el vermis y las zonas intermedias del cerebelo en el mismo lado que su origen. El tracto ventral ingresa al cerebelo a través del pedúnculo cerebeloso superior, pero termina en ambos lados del cerebelo.

Las señales transmitidas en los tractos espinocerebelosos dorsales provienen principalmente de los husos musculares y, en menor medida, de otros receptores somáticos en todo el cuerpo, como los órganos tendinosos de Golgi, los grandes receptores táctiles de la piel y los receptores articulares. Todas estas señales informan al cerebelo del estado momentáneo de (1) contracción muscular, (2) grado de tensión en el músculo tendones, (3) posiciones y tasas de movimiento de las partes del cuerpo, y (4) fuerzas que actúan sobre las superficies del cuerpo.

Los tractos espinocerebelosos ventrales reciben mucha menos información de los receptores periféricos. En cambio, son excitados principalmente por señales motoras que llegan a los cuernos anteriores de la médula espinal desde (1) el cerebro a través de los tractos corticoespinal y rubroespinal y (2) los generadores de patrones motores internos en la propia médula. Por tanto, esta vía de la fibra ventral le dice al cerebelo qué señales motoras han llegado a los cuernos anteriores; esta retroalimentación se llama *copia de eferencia* del accionamiento del motor del cuerno anterior.

Las vías espinocerebelosas pueden transmitir impulsos a velocidades de hasta 120 m / s, que es la conducción más rápida en cualquier vía del sistema nervioso central. Esta velocidad es importante para la apreciación instantánea del cerebelo de los cambios en las acciones de los músculos periféricos.

Además de las señales de los tractos espinocerebelosos, las señales se transmiten al cerebelo desde la periferia del cuerpo a través de las columnas dorsales espinales hasta los núcleos de la columna dorsal de la médula y luego se transmiten al cerebelo. Asimismo, las señales se transmiten por la médula espinal a través del *vía espinorreticular* a la formación reticular del tronco encefálico y también a través de la *vía espinoolivar* al núcleo olivar inferior. Luego, las señales se transmiten desde ambas áreas al cerebelo. Por lo tanto, el cerebelo recopila continuamente información sobre los movimientos y posiciones de todas las partes del cuerpo, aunque esté operando a nivel subconsciente.

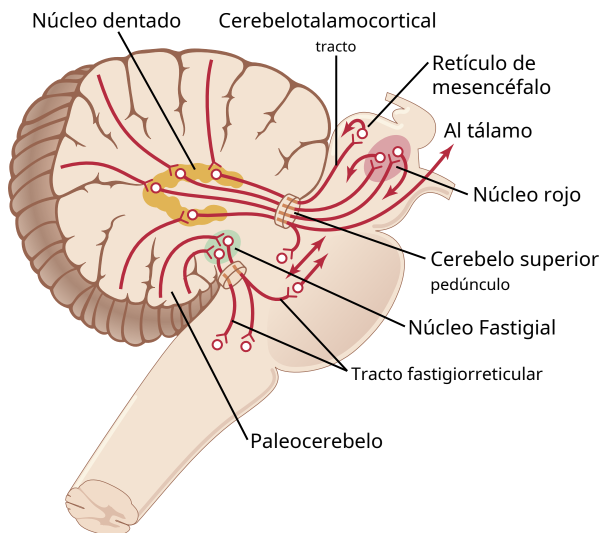


Figura 57-6. Principal *eferente* tractos del cerebelo.

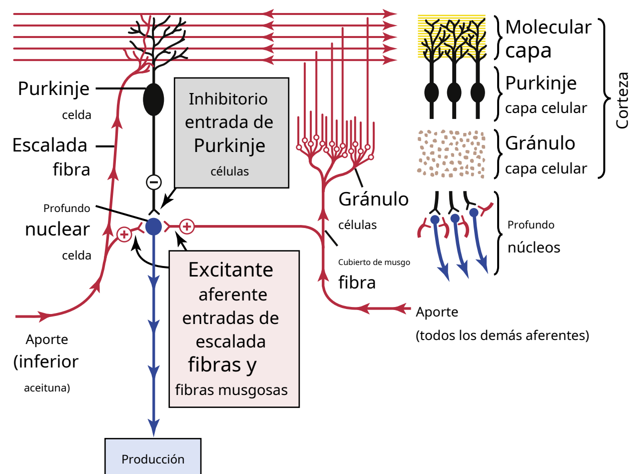


Figura 57-7. Las células nucleares profundas reciben impulsos excitadores e inhibidores. los*lado izquierdo* de esta figura muestra el circuito neuronal básico del cerebelo, con neuronas excitadoras mostradas en *rojo* y la célula de Purkinje (una neurona inhibidora) que se muestra en *negro.* Al *Derecha* Se muestra la relación física de los núcleos cerebelosos profundos con la corteza cerebelosa con sus tres capas.

Señales de salida del cerebelo

Núcleos cerebelosos profundos y vías eferentes. Lo- profundamente en la masa cerebelosa en cada lado son tres *núcleos cerebelosos profundos*los *dentado, interpuesto,* y *fastigial.* (los *núcleos vestibulares* en la médula también funcionan en algunos aspectos como si fueran núcleos cerebelosos profundos debido a sus conexiones directas con la corteza del lóbulo floculonodular.) Todos los núcleos cerebelosos profundos reciben señales de dos fuentes: (1) la corteza cerebelosa y (2) los tractos aferentes sensoriales profundos al cerebelo.

Cada vez que una señal de entrada llega al cerebelo, se divide y va en dos direcciones: (1) directamente a uno de los núcleos profundos del cerebelo y (2) al área correspondiente de la corteza cerebelosa que recubre el núcleo profundo. Luego, una fracción de segundo después, la corteza cerebelosa transmite una *inhibitorio* señal de salida al núcleo profundo. Por tanto, todas las señales de entrada que entran en el cerebelo terminan finalmente en los núcleos profundos en forma de señales excitadoras iniciales seguidas una fracción de segundo más tarde por señales inhibidoras. Desde los núcleos profundos, las señales de salida salen del cerebelo y se distribuyen a otras partes del cerebro.

El plan general de las principales vías eferentes que salen del cerebelo se muestra en **Figura 57-6.** y consta de las siguientes vías:

1. Una vía que se origina en el *estructuras de la línea media del cerebelo* (los *vermis*) y luego pasa por el *núcleos fastigiales* en el *medular* y *regiones de la protuberancia del tronco encefálico.* Este circuito funciona en estrecha asociación con el aparato de equilibrio y los núcleos vestibulares del tronco del encéfalo para controlar el equilibrio, así como en asociación con la formación reticular del tallo del encéfalo para controlar las actitudes posturales del cuerpo. Fue discutido en detalle en Capítulo 56 en relación con el equilibrio.
2. Una vía que se origina en (1) la zona intermedia del hemisferio cerebeloso y luego pasa a través de (2) el núcleo interpuesto a (3) los núcleos ventrolateral y ventroanterior del tálamo y luego a (4) la corteza cerebral a (5) varias estructuras de la línea media del tálamo y luego a (6) los ganglios basales y (7) el núcleo rojo y la formación reticular de la parte superior porción del tronco encefálico. Este circuito complejo ayuda principalmente a coordinar las contracciones recíprocas de los músculos agonistas y antagonistas en las porciones periféricas de las extremidades, especialmente en las manos, los dedos y los pulgares.
3. Vía que comienza en la corteza cerebelosa de la zona lateral del hemisferio cerebeloso y luego pasa al núcleo dentado, próximo a los núcleos ventrolateral y ventroanterior del tálamo, y finalmente a la corteza cerebral. Esta vía juega un papel importante para ayudar a coordinar las actividades motoras secuenciales iniciadas por la corteza cerebral.

UNIDAD FUNCIONAL DE LA CORTEZA CEREBELAR: EL PURKINJE Y LAS CÉLULAS NUCLEARES PROFUNDAS

El cerebelo tiene alrededor de 30 millones de unidades funcionales casi idénticas, una de las cuales se muestra a la izquierda en **Figura 57-7.**. Esta unidad funcional se centra en un solo, muy grande *Celda de Purkinje* y en un correspondiente *célula nuclear profunda.*

Arriba y a la derecha en **Figura 57-7.**, los tres principales capas de la corteza cerebelosa se muestran: el *capa molecular, capa de células de Purkinje,* y *capa de células granulares.* Debajo de estas capas corticales, en el centro de la masa cerebelosa, se encuentran los núcleos cerebelosos profundos que envían señales de salida a otras partes del sistema nervioso.

Circuito neuronal de la unidad funcional. También se muestra en la mitad izquierda de **Figura 57-7.** es el circuito neuronal de la unidad funcional, que se repite con poca variación 30 millones de veces en el cerebelo. La salida de la unidad funcional es de un*célula nuclear profunda.* Esta célula está continuamente bajo influencias tanto excitadoras como inhibidoras. Las influencias excitadoras surgen de conexiones directas con fibras aferentes que ingresan al cerebelo desde

el cerebro o la periferia. La influencia inhibitoria surge completamente de la célula de Purkinje en la corteza del cerebelo.

Las entradas aferentes al cerebelo son principalmente de dos tipos, uno llamado *tipo de fibra de escalada* y el otro llamado el *tipo de fibra musgosa.*

Las fibras trepadoras *todos proceden de las aceitunas inferiores de la médula.* Hay una fibra trepadora para aproximadamente 5 a 10 células de Purkinje. Después de enviar ramas a varias células nucleares profundas, la fibra trepadora continúa hasta las capas externas de la corteza cerebelosa, donde hace unas 300 sinapsis con el soma y las dendritas de cada célula de Purkinje. Esta fibra trepadora se distingue por el hecho de que un solo impulso en ella siempre provocará un tipo de potencial de acción único, prolongado (hasta 1 segundo) y peculiar en cada célula de Purkinje con la que se conecta, comenzando con un fuerte pico y seguido de un rastro de picos secundarios que se debilitan. Este potencial de acción se llama*pico complejo.*

Las fibras cubiertas de musgo son todas las demás fibras que ingresan al cerebelo desde múltiples fuentes: el encéfalo superior, el tronco encefálico y la médula espinal. Estas fibras también envían colaterales para excitar las células nucleares profundas. Luego proceden a la capa de células granulares de la corteza, donde también hacen sinapsis con cientos o miles de *células granulares.* A su vez, las células granulares envían axones extremadamente pequeños, de menos de 1 micrómetro de diámetro, hasta la capa molecular en la superficie externa de la corteza cerebelosa. Aquí los axones se dividen en dos ramas que se extienden de 1 a 2 milímetros en cada dirección paralelas a la folia. Muchos millones de estos*fibras nerviosas paralelas* existen porque hay entre 500 y 1000 células granulares por cada 1 célula de Purkinje. Es en esta capa molecular que las dendritas de las células de Purkinje se proyectan y 80.000 a 200.000 de las fibras paralelas hacen sinapsis con cada célula de Purkinje.

La entrada de fibra musgosa a la célula de Purkinje es bastante diferente de la entrada de fibra trepadora porque las conexiones sinápticas son débiles, por lo que se debe estimular un gran número de fibras musgosas simultáneamente para excitar la célula de Purkinje. Además, la activación generalmente toma la forma de un potencial de acción de las células de Purkinje mucho más débil y de corta duración llamado*pico simple,* en lugar del potencial de acción complejo prolongado causado por la entrada de fibra trepadora.

Las células de Purkinje y las células nucleares profundas se disparan continuamente en condiciones normales de reposo. Una característica tanto de las células de Purkinje como de las células nucleares profundas es que normalmente ambas se disparan continuamente; la célula de Purkinje dispara a aproximadamente 50 a 100 potenciales de acción por segundo, y las células nucleares profundas disparan a velocidades mucho más altas. Además, la actividad de salida de ambas células se puede modular hacia arriba o hacia abajo.

Equilibrio entre excitación e inhibición en los núcleos cerebelosos profundos. Refiriéndonos nuevamente al circuito de **Figura 57-7.**, tenga en cuenta que la estimulación directa de la nu- las células claras por las fibras trepadoras y musgosas las excita. Por el contrario, las señales que llegan de las células de Purkinje las inhiben. Normalmente, el equilibrio entre estos dos efectos está ligeramente a favor de la excitación, de modo que, en condiciones tranquilas, la salida de la célula nuclear profunda permanece relativamente constante a un nivel moderado de estimulación continua.

En la ejecución de un movimiento motor rápido, la señal de inicio de la corteza motora cerebral o del tallo cerebral aumenta en gran medida al principio la excitación profunda de las células nucleares. Luego, unos milisegundos más tarde, llegan las señales inhibidoras de retroalimentación del circuito de la célula de Purkinje. De esta manera, primero hay una señal excitadora rápida enviada por las células nucleares profundas a la vía de salida del motor para mejorar el movimiento motor, seguida dentro de otra pequeña fracción de segundo por una señal inhibidora. Esta señal inhibitoria se asemeja a una señal de retroalimentación negativa de "línea de retardo" del tipo que es eficaz para proporcionar*mojadura.* Es decir, cuando se excita el sistema motor, se produce una señal de retroalimentación negativa después de un breve retraso para evitar que el movimiento muscular sobrepase su marca. De lo contrario, se produciría una oscilación del movimiento.

Las células cesta y las células estrelladas causan inhibición lateral de las células de Purkinje en el cerebelo. Además de las células nucleares profundas, las células granulares y las células de Purkinje, en el cerebelo se encuentran otros dos tipos de neuronas:*celdas en canasta* y *células estrelladas*, que son células inhibidoras con axones cortos. Tanto las células en cesta como las células estrelladas se encuentran en la capa molecular de la corteza cerebelosa, situadas entre las pequeñas fibras paralelas y estimuladas por ellas. Estas células, a su vez, envían sus axones en ángulo recto a través de las fibras paralelas y causan*inhibición lateral* de las células de Purkinje adyacentes, agudizando así la señal de la misma manera que la inhibición lateral agudiza el contraste de señales en muchos otros circuitos neuronales del sistema nervioso.

Señales de salida de encendido / apagado y apagado / encendido del cerebelo

La función típica del cerebelo es ayudar a proporcionar señales de activación rápidas para los músculos agonistas y señales de desactivación recíprocas simultáneas para los músculos antagonistas al inicio de un movimiento. Luego, al acercarse la terminación del movimiento, el cerebelo es el principal responsable de sincronizar y ejecutar las señales de apagado a los agonistas y las señales de encendido a los antagonistas. Aunque los detalles exactos no se conocen por completo, se puede especular a partir del circuito cerebeloso básico de**Figura 57-7.** cómo podría funcionar este proceso, de la siguiente manera.

Supongamos que el patrón de activación / desactivación de la contracción agonista / antagonista al inicio del movimiento comienza con señales de la corteza cerebral. Estas señales pasan a través del tronco encefálico no cerebeloso y las vías del cordón directamente al músculo agonista para comenzar la contracción inicial.

Al mismo tiempo, las fibras musgosas de la protuberancia envían señales paralelas al cerebelo. Una rama de cada fibra musgosa va directamente a las células nucleares profundas en los núcleos dentados u otros núcleos cerebelosos profundos, que envía instantáneamente una señal excitadora de regreso al sistema motor corticoespinal cerebral, ya sea a través de señales de retorno a través del tálamo a la corteza cerebral o por forma de circuitos neuronales en el tallo cerebral, para apoyar la señal de contracción muscular que ya había sido iniciada por la corteza cerebral. Como consecuencia, la señal de encendido, después de unos pocos milisegundos, se vuelve aún más potente de lo que era al principio porque se convierte en la suma de las señales cortical y cerebelosa. Este efecto es el efecto normal cuando el cerebelo está intacto, pero en ausencia del cerebelo, falta la señal de apoyo adicional secundaria. Este soporte cerebeloso hace que la contracción del músculo de activación sea mucho más fuerte de lo que sería si el cerebelo no existiera.

Ahora bien, ¿qué causa la señal de apagado de los músculos agonistas al finalizar el movimiento? Recuerde que todas las fibras musgosas tienen una segunda rama que transmite señales a través de las células granulares a la corteza cerebelosa y, eventualmente, a través de fibras “paralelas”, a las células de Purkinje. Las células de Purkinje a su vez*inhibir*
las células nucleares profundas. Esta vía pasa a través de algunas de las fibras nerviosas más pequeñas y de conducción más lenta del sistema nervioso, es decir, las fibras paralelas de la capa molecular cortical del cerebelo, que tienen diámetros de sólo una fracción de milímetro. Además, las señales de estas fibras son débiles, por lo que requieren un período finito para generar suficiente excitación en las dendritas de la célula de Purkinje para excitarla. Sin embargo, una vez que la célula de Purkinje se excita, envía un fuerte*señal inhibitoria* a la misma celda nuclear profunda que originalmente había encendido el movimiento. Por lo tanto, esta señal ayuda*apagar* el movimiento después de un corto tiempo.

Por lo tanto, se puede ver cómo el circuito cerebeloso completo podría causar una rápida contracción del músculo agonista de activación al comienzo de un movimiento y, sin embargo, también causar una *precisamente cronometrado* desactivación de la misma contracción agonista después de un período determinado.

Ahora, especulemos sobre el circuito de los músculos antagonistas. Lo más importante es que recuerde que existen circuitos agonistas-antagonistas recíprocos a lo largo de la médula espinal para prácticamente todos los movimientos que la médula puede iniciar. Por lo tanto, estos circuitos son parte de la base para que el antagonista se apague al inicio del movimiento y luego se encienda al terminar el movimiento, reflejando lo que ocurre en los músculos agonistas. Pero recuerde también que el cerebelo contiene varios otros tipos de células inhibidoras además de las células de Purkinje. Las funciones de algunas de estas células aún deben determinarse; ellos también podrían desempeñar un papel en la inhibición inicial de los músculos antagonistas al inicio de un movimiento y la posterior excitación al final de un movimiento.

Estos mecanismos todavía son en parte especulaciones. Se presentan aquí para ilustrar las formas en que el cerebelo podría causar señales de encendido y apagado exageradas, controlando así los músculos agonistas y antagonistas, así como el tiempo.

Las células de Purkinje "aprenden" a corregir errores motores: función de las fibras trepadoras

El cerebelo debe conocer el grado en que el cerebelo apoya el inicio y la desaparición de las contracciones musculares, así como el momento de las contracciones. Por lo general, cuando una persona realiza por primera vez un nuevo acto motor, el grado de mejora motora del cerebelo al inicio de la contracción, el grado de inhibición al final de la contracción y la sincronización de estos casi siempre son incorrectos para movimientos precisos. Sin embargo, después de que el acto se ha realizado muchas veces, los eventos individuales se vuelven progresivamente más precisos, a veces requieren solo unos pocos movimientos antes de lograr el resultado deseado, pero otras veces requieren cientos de movimientos.

¿Cómo surgen estos ajustes? Se desconoce la respuesta exacta, aunque se sabe que los niveles de sensibilidad de los circuitos cerebelosos se adaptan progresivamente durante el proceso de entrenamiento, especialmente la sensibilidad de las células de Purkinje para responder a la excitación de las células granulares. Además, este cambio de sensibilidad es provocado por señales de las fibras trepadoras que ingresan al cerebelo desde el complejo olivar inferior.

En condiciones de reposo, las fibras trepadoras se disparan aproximadamente una vez por segundo, pero provocan una despolarización extrema de todo el árbol dendrítico de la célula de Purkinje, que dura hasta 1 segundo, cada vez que disparan. Durante este tiempo, la celda de Purkinje dispara con un pico de producción fuerte inicial, seguido de una serie de picos decrecientes. Cuando una persona realiza un nuevo movimiento por primera vez, las señales de retroalimentación de los propioceptores de los músculos y las articulaciones generalmente le indicarán al cerebelo cuánto el movimiento real no coincide con el movimiento previsto, y las señales de la fibra trepadora alteran la sensibilidad a largo plazo del Purkinje. células de alguna manera. Durante un período, este cambio en la sensibilidad, junto con otras posibles funciones de "aprendizaje" del cerebelo, Se cree que hace que la sincronización y otros aspectos del control cerebeloso de los movimientos se acerquen a la perfección. Cuando se alcanza este estado, las fibras trepadoras ya no necesitan enviar señales de "error" al cerebelo para causar más cambios.

FUNCIÓN DEL CEREBELO EN EL CONTROL GENERAL DEL MOTOR

El sistema nervioso utiliza el cerebelo para coordinar las funciones de control motor en tres niveles:

1. El *vestibulocerebelo.* Este nivel consiste principalmente en los pequeños lóbulos cerebelosos floculonodulares que se encuentran debajo del cerebelo posterior y porciones adyacentes del vermis. Proporciona circuitos neuronales para la mayoría de los movimientos de equilibrio del cuerpo.

2. El *espinocerebelo.* Este nivel consta de la mayor parte del vermis del cerebelo anterior y posterior más las zonas intermedias adyacentes a ambos lados del vermis. Proporciona el circuito para coordinar principalmente los movimientos de las porciones distales de las extremidades, especialmente las manos y los dedos.
3. El *cerebrocerebelo.* Este nivel consta de las grandes zonas laterales de los hemisferios cerebelosos, laterales a las zonas intermedias. Recibe prácticamente toda su información de la corteza motora cerebral y las cortezas premotora y somatosensorial adyacentes del cerebro. Transmite su información de salida en la dirección ascendente de regreso al cerebro, funcionando de manera de retroalimentación con el sistema sensoriomotor cortical cerebral para planificar movimientos secuenciales voluntarios del cuerpo y las extremidades. Estos movimientos se planifican hasta décimas de segundo antes de los movimientos reales. Este proceso se denomina desarrollo de "imágenes motoras" de los movimientos a realizar.

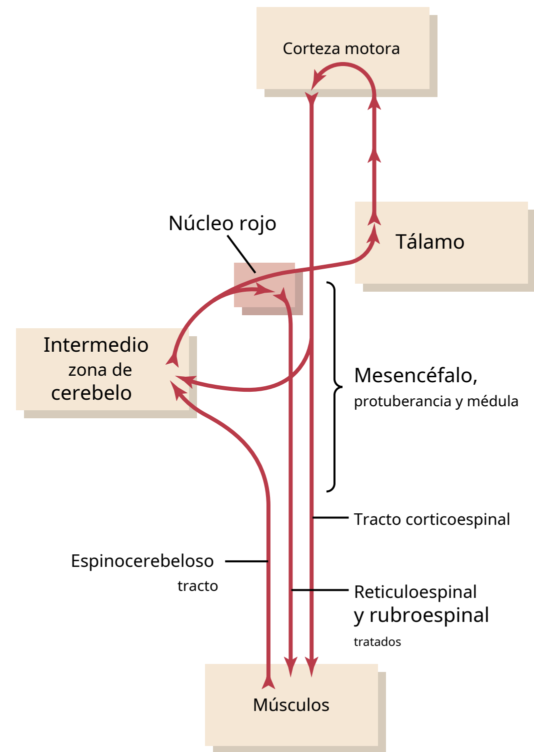


Figura 57-8. Control cerebral y cerebeloso de los movimientos voluntarios, involucrando especialmente la zona intermedia del cerebelo.

El vestibulocerebelo funciona en asociación con el tallo cerebral y la médula espinal para controlar el equilibrio y los movimientos posturales

El vestibulocerebelo se originó filogenéticamente aproximadamente al mismo tiempo que se desarrolló el aparato vestibular en el oído interno. Además, como se discutió en Capítulo 56, la pérdida de los lóbulos floculonodulares y las porciones adyacentes del vermis del cerebelo, que constituyen el vestibulocerebelo, provoca una alteración extrema del equilibrio y los movimientos posturales.

En personas con disfunción vestibulocerebelosa, el equilibrio está mucho más alterado *durante la realización de movimientos rápidos* que durante la inactividad, especialmente cuando estos movimientos implican *cambios de dirección* de movimiento y estimular los conductos semicirculares. Este fenómeno sugiere que el vestibulocerebelo es importante para controlar el equilibrio entre las contracciones musculares agonistas y antagonistas de la columna, las caderas y los hombros durante *cambios rápidos* en posiciones corporales según lo requiera el aparato vestibular.

Uno de los principales problemas para controlar el equilibrio es la cantidad de tiempo que se requiere para transmitir las señales de posición y la velocidad de las señales de movimiento desde las diferentes partes del cuerpo al cerebro. Incluso cuando se utilizan las vías sensoriales de conducción más rápida, hasta 120 m / s en los tractos aferentes espinocerebelosos, el retraso para la transmisión de los pies al cerebro sigue siendo de 15 a 20 milisegundos. Los pies de una persona que corre rápidamente pueden moverse hasta 10 pulgadas durante ese tiempo. Por lo tanto, nunca es posible que las señales de retorno de las partes periféricas del cuerpo lleguen al cerebro al mismo tiempo que ocurren los movimientos. Entonces, ¿cómo es posible que el cerebro sepa cuándo detener un movimiento y realizar el siguiente acto secuencial cuando los movimientos son realizado rápidamente? La respuesta es que las señales de la periferia le dicen al cerebro qué tan rápido y en qué direcciones se mueven las partes del cuerpo. Entonces es función del vestibulocerebelo*calcular de antemano* desde estas velocidades y direcciones donde estarán las diferentes partes durante los próximos milisegundos. Los resultados de estos cálculos son la clave para la progresión del cerebro al siguiente movimiento secuencial.

Por lo tanto, durante el control del equilibrio, se presume que la información tanto de la periferia del cuerpo como del aparato vestibular se usa en un circuito de control de retroalimentación típico para proporcionar *corrección anticipatoria* de las señales motoras posturales necesarias para mantener el equilibrio incluso durante un movimiento extremadamente rápido, incluidos los cambios rápidos de dirección del movimiento.

Espinocerebelo: control por retroalimentación de los movimientos distales de las extremidades a través de la corteza cerebelosa intermedia y el núcleo interpuesto

Como se muestra en **Figura 57-8.**, la zona intermedia de cada hemisferio cerebeloso recibe dos tipos de información cuando se realiza un movimiento: (1) información de la corteza motora cerebral y del núcleo rojo del mesencéfalo, indicando al cerebelo la *plan de movimiento secuencial previsto* durante las siguientes fracciones de segundo; y (2) información de retroalimentación de las partes periféricas del cuerpo, especialmente de los propioceptores distales de las extremidades, indicando al cerebelo lo que*movimientos reales* resultado.

Después de que la zona intermedia del cerebelo ha comparado los movimientos previstos con los movimientos reales, las células nucleares profundas del núcleo interpuesto envían *correctivo* señales de salida (1) de nuevo al *corteza cerebral motora* a través de núcleos de relevo en el *tálamo* y (2) al *porción magnocelular* (la parte inferior) *del núcleo rojo* que da lugar a la *tracto rubroespinal.* El tracto rubroespinal a su vez se une al tracto corticoespinal para inervar las motoneuronas más laterales en los cuernos anteriores de la sustancia gris de la médula espinal, las neuronas que controlan las partes distales de las extremidades, en particular las manos y los dedos.

Esta parte del sistema de control motor cerebeloso proporciona movimientos suaves y coordinados de los músculos agonistas y antagonistas de las extremidades distales para realizar movimientos agudos con patrones intencionados. El cerebelo parece comparar las "intenciones" de los niveles superiores del sistema de control motor, transmitidas a la zona cerebelosa intermedia a través del tracto corticopontocerebeloso, con el "desempeño" de las partes respectivas del cuerpo, transmitidas de regreso al cerebelo. desde la periferia. De hecho, el tracto espinocerebeloso ventral incluso transmite al cerebelo una "*copia de "eferencia"* de las señales de control motor reales que llegan a las neuronas motoras anteriores, y esta información también se integra con las señales que llegan de los husos musculares y otros órganos sensoriales propioceptores, transmitidos principalmente en el tracto espinocerebeloso dorsal. Señales de comparación similares también van al complejo olivar inferior; si las señales no se comparan favorablemente, el sistema de células olivar-Purkinje, junto con posiblemente otros mecanismos de aprendizaje cerebeloso, eventualmente corrige los movimientos hasta que realizan la función deseada.

Función del cerebelo para prevenir el rebasamiento y los movimientos "húmedos". Casi todos los movimientos del cuerpo son "pendulares". Por ejemplo, cuando se mueve un brazo, se desarrolla el impulso, y el impulso debe superarse antes de que se pueda detener el movimiento. Debido al impulso, todos los movimientos pendulares tienden a *excederse*. Si se produce un sobreimpulso en una persona cuyo cerebelo ha sido destruido, los centros conscientes del cerebro finalmente reconocen este error e inician un movimiento en la dirección inversa para intentar llevar el brazo a la posición deseada. Sin embargo, el brazo, en virtud de su impulso, se sobrepasa una vez más en la dirección opuesta, y deben instituirse nuevamente las señales correctivas apropiadas. Por lo tanto, el brazo oscila hacia adelante y hacia atrás más allá de su punto previsto durante varios ciclos antes de que finalmente se fije en su marca. Este efecto se llama*temblor de acción* o *temblor de intención.*

Si el cerebelo está intacto, las señales subconscientes aprendidas apropiadas detienen el movimiento precisamente en el punto previsto, evitando así el sobreimpulso y el temblor. *Esta actividad es la característica básica de un sistema de amortiguación.* Todos los sistemas de control que regulen elementos pendulares que tengan inercia deben tener circuitos de amortiguación construidos en los mecanismos. Para el control motor del sistema nervioso, el cerebelo proporciona la mayor parte de esta función de amortiguación.

Control cerebeloso de movimientos balísticos. La mayoría de los movimientos rápidos del cuerpo, como los movimientos de los dedos al escribir, ocurren tan rápidamente que no es posible recibir información de retroalimentación desde la periferia al cerebelo o desde el cerebelo de regreso a la corteza motora antes de que terminen los movimientos. . Estos movimientos se llaman *movimientos balísticos,* lo que significa que todo el movimiento está planificado de antemano y se pone en marcha para recorrer una distancia específica y luego detenerse. Otro ejemplo importante es el*movimientos sacádicos* de los ojos, en el que los ojos saltan de una posición a la siguiente al leer o al mirar puntos sucesivos a lo largo de una carretera mientras una persona se mueve en un automóvil.

Se producen tres cambios importantes en estos movimientos balísticos cuando se extrae el cerebelo: (1) los movimientos son lentos para desarrollarse y no tienen la oleada de inicio adicional que suele proporcionar el cerebelo; (2) la fuerza desarrollada es débil; y (3) los movimientos tardan en apagarse, por lo general permiten que el movimiento vaya mucho más allá de la marca prevista. Por lo tanto, en ausencia del circuito cerebeloso, la corteza motora tiene que pensar mucho más para activar y desactivar los movimientos balísticos. Por tanto, se pierde el automatismo de los movimientos balísticos.

Si se considera una vez más el circuito del cerebelo, se ve que está bellamente organizado para realizar esta función bifásica, primero excitadora y luego inhibidora retardada que se requiere para movimientos balísticos rápidos preplanificados. Además, los circuitos de sincronización integrados de la corteza cerebelosa son fundamentales para esta capacidad particular del cerebelo.

Cerebrocerebelo: función de la gran zona lateral del hemisferio cerebeloso para planificar, secuenciar y tiempos de movimientos complejos

En los seres humanos, las zonas laterales de los dos hemisferios cerebelosos están muy desarrolladas y muy agrandadas. Esta característica va de la mano con las habilidades humanas para planificar y realizar intrincados patrones secuenciales de movimiento, especialmente con las manos y los dedos, y para hablar. Sin embargo, las grandes zonas laterales de los hemisferios cerebelosos no reciben información directa de las partes periféricas del cuerpo. Además, casi toda la comunicación entre estas áreas cerebelosas laterales y la corteza cerebral no es con la corteza motora cerebral primaria sino con el*zona premotora* y *primario* y *asociación de áreas somatosensoriales*.

Aun así, la destrucción de las zonas laterales de los hemisferios cerebelosos, junto con sus núcleos profundos, los núcleos dentados, puede conducir a una descoordinación extrema de movimientos complejos y deliberados de las manos, dedos y pies y del aparato del habla. Esta condición ha sido difícil de entender porque no hay comunicación directa.

entre esta parte del cerebelo y la corteza motora primaria. Sin embargo, los estudios experimentales sugieren que estas porciones del cerebelo están relacionadas con otros dos aspectos importantes pero indirectos del control motor: (1) planificación de movimientos secuenciales y (2) "sincronización" de los movimientos secuenciales.

Planificación de movimientos secuenciales. La planificación de movimientos secuenciales requiere que las zonas laterales de los hemisferios se comuniquen con las porciones premotora y sensorial de la corteza cerebral, y requiere una comunicación bidireccional entre estas áreas de la corteza cerebral con las áreas correspondientes de los ganglios basales. Parece que el "plan" de los movimientos secuenciales comienza realmente en las áreas sensoriales y premotoras de la corteza cerebral, y desde allí el plan se transmite a las zonas laterales de los hemisferios cerebelosos. Luego, en medio de mucho tráfico bidireccional entre el cerebelo y la corteza cerebral, las señales motoras apropiadas proporcionan la transición de una secuencia de movimientos a la siguiente.

Una observación interesante que apoya este punto de vista es que muchas neuronas en los núcleos dentados cerebelosos muestran el patrón de actividad para el movimiento secuencial que aún está por llegar mientras el movimiento actual todavía está ocurriendo. Por lo tanto, las zonas cerebelosas laterales parecen estar involucradas no con el movimiento que está sucediendo en un momento dado, sino con *lo que sucederá durante el próximo movimiento secuencial* una fracción de segundo o quizás incluso segundos después.

En resumen, una de las características más importantes de la función motora normal es la capacidad de uno para progresar sin problemas de un movimiento al siguiente en una sucesión ordenada. En ausencia de las grandes zonas laterales de los hemisferios cerebelosos, esta capacidad se ve seriamente alterada para los movimientos rápidos.

Función de sincronización para movimientos secuenciales. Otra función importante de las zonas laterales de los hemisferios cerebelosos es proporcionar la sincronización adecuada para cada movimiento sucesivo. En ausencia de estas zonas cerebelosas, se pierde la capacidad subconsciente de predecir qué tan lejos se moverán las diferentes partes del cuerpo en un tiempo determinado. Sin esta capacidad de sincronización, la persona se vuelve incapaz de determinar cuándo debe comenzar el próximo movimiento secuencial. Como resultado, el movimiento subsiguiente puede comenzar demasiado pronto o, más probablemente, demasiado tarde. Por lo tanto, las lesiones en las zonas laterales del cerebelo hacen que los movimientos complejos (p. Ej., Los necesarios para escribir, correr o incluso hablar) se vuelvan descoordinados y carezcan de capacidad para progresar en secuencia ordenada de un movimiento al siguiente. Se dice que tales lesiones cerebelosas causan*falla de la progresión suave de los movimientos*.

Funciones predictivas extramotoras del cerebrocerebelo. El cerebrocerebelo (los grandes lóbulos laterales) también ayuda a "cronometrar" eventos distintos de los movimientos del cuerpo. Por ejemplo, el cerebro puede predecir las tasas de progresión de los fenómenos auditivos y visuales, pero ambos requieren la participación del cerebelo. A modo de ejemplo, una persona puede predecir a partir de la escena visual cambiante qué tan rápido se está acercando a un objeto. Un experimento sorprendente que demuestra la importancia del cerebelo en esta capacidad son los efectos de eliminar las grandes porciones laterales del cerebelo en los monos. Este mono ocasionalmente carga contra la pared de un pasillo porque no puede predecir cuándo llegará a la pared.

Es muy posible que el cerebelo proporcione una "base de tiempo", tal vez utilizando circuitos de retardo de tiempo, con los que se puedan comparar las señales de otras partes del sistema nervioso central. A menudo se afirma que el cerebelo es particularmente útil para interpretar*relaciones espacio-temporales que cambian rápidamente* en información sensorial.

Anormalidades clínicas del cerebelo

Destrucción de pequeñas porciones del cerebelo lateral. *corteza* rara vez causa anomalías detectables en la función motora. De hecho, varios meses después de que se haya extirpado hasta la mitad de la corteza cerebelosa lateral en un lado del cerebro, si los núcleos cerebelosos profundos no se eliminan junto con la corteza, las funciones motoras del animal parecen casi desaparecer. normal*siempre que el animal realice todos los movimientos lentamente*. Por tanto, las partes restantes del sistema de control motor son capaces de compensar en gran medida la pérdida de partes del cerebelo.

Para causar una disfunción grave y continua del cerebelo, la lesión cerebelosa generalmente debe involucrar uno o más de los núcleos cerebelosos profundos: el *dentado, interpuesto,* o *núcleos fastigiales.*

Dismetría y ataxia

Dos de los síntomas más importantes de la enfermedad cerebelosa son *dismetría* y *ataxia.* En ausencia del cerebelo, el sistema de control motor subconsciente no puede predecir qué tan lejos llegarán los movimientos. Por lo tanto, los movimientos normalmente sobrepasan su marca prevista; luego, la porción consciente del cerebro compensa en exceso en la dirección opuesta para el movimiento compensatorio subsiguiente. Este efecto se llama*dismetría* y da como resultado movimientos descoordinados que se denominan *ataxia.* La dismetría y la ataxia también pueden resultar de *lesiones en los tractos espinocerebelosos* porque la información de retroalimentación de las partes móviles del cuerpo al cerebelo es esencial para la sincronización cerebelosa de la terminación del movimiento.

Pasado apuntando

Pasado apuntando significa que en ausencia del cerebelo, una persona normalmente mueve la mano o alguna otra parte móvil del cuerpo considerablemente más allá del punto de intención. Este movimiento es el resultado del hecho de que normalmente el cerebelo inicia la mayor parte de la señal motora que apaga un movimiento una vez que ha comenzado; si el cerebelo no está disponible para iniciar esta señal motora, el movimiento normalmente va más allá de la marca deseada. Por lo tanto, señalar en el pasado es en realidad una manifestación de dismetría.

Fracaso de la progresión

Disdiadococinesia: incapacidad para realizar alteraciones rápidas natingMovements. Cuando el sistema de control del motor no puede predecir dónde estarán las diferentes partes del cuerpo en un momento dado, "pierde" la percepción de las partes durante el motor rápido.

movimientos. Como resultado, el movimiento subsiguiente puede comenzar demasiado temprano o demasiado tarde, por lo que no puede ocurrir una "progresión de movimiento" ordenada. Se puede demostrar este efecto fácilmente haciendo que un paciente con daño cerebeloso gire una mano hacia arriba y hacia abajo a un ritmo rápido. El paciente "pierde" rápidamente toda percepción de la posición instantánea de la mano durante cualquier parte del movimiento. Como resultado, se produce una serie de intentos de movimiento estancados pero desordenados en lugar de los movimientos coordinados normales hacia arriba y hacia abajo. Esta condición se llama *disdiadococinesia.*

Disartria: falta de progresión al hablar. Otro Un ejemplo en el que se produce una falla en la progresión es en el habla porque la formación de palabras depende de la sucesión rápida y ordenada de los movimientos de los músculos individuales en la laringe, la boca y el sistema respiratorio. La falta de coordinación entre estas estructuras y la incapacidad de ajustar de antemano la intensidad del sonido o la duración de cada sonido sucesivo provoca una vocalización confusa, con algunas sílabas altas, otras débiles, algunas mantenidas durante largos intervalos y otras mantenidas durante breves intervalos. con un discurso resultante que a menudo es ininteligible. Esta condición se llama *disartria*

Nistagmo cerebeloso: temblor de los globos oculares. *Cer-nistagmo ebeloso* Es un temblor de los globos oculares que suele ocurrir cuando uno intenta fijar los ojos en una escena a un lado de la cabeza. Este tipo de fijación descentrada da como resultado movimientos rápidos y trémulos de los ojos en lugar de una fijación constante, y es otra manifestación de la falta de amortiguación del cerebelo. Ocurre especialmente cuando los lóbulos floculonodulares del cerebelo están dañados; en este caso, también se asocia con pérdida de equilibrio por disfunción de las vías a través del cerebelo floculonodular desde los conductos semicirculares.

Hipotonía: disminución del tono de la musculatura

La pérdida de los núcleos cerebelosos profundos, en particular de los núcleos dentados e interpuestos, provoca una disminución del tono de la musculatura corporal periférica en el lado de la lesión cerebelosa. La hipotonía es el resultado de la pérdida de la facilitación cerebelosa de la corteza motora y los núcleos motores del tronco encefálico por señales tónicas de los núcleos cerebelosos profundos.

LOS GANGLIOS BASALES Y SUS FUNCIONES MOTORAS

Los ganglios basales, como el cerebelo, constituyen otro *sistema de motor accesorio* que normalmente no funciona por sí mismo, sino en estrecha asociación con la corteza cerebral y el sistema de control motor corticoespinal. De hecho, los ganglios basales reciben la mayoría de sus señales de entrada de la corteza cerebral y también devuelven casi todas sus señales de salida a la corteza.

Figura 57-9. muestra las relaciones anatómicas de los ganglios basales con otras estructuras del cerebro. A cada lado del cerebro, estos ganglios consisten en *núcleo caudado, putamen, globo pallidus, sustancia negra,* y *núcleo subtalámico.* Se localizan principalmente laterales al tálamo y alrededor del mismo, ocupando una gran parte de las regiones interiores de ambos hemisferios cerebrales. Casi todas las fibras nerviosas motoras y sensoriales que conectan el La corteza cerebral y la médula espinal atraviesan el espacio que se encuentra entre las principales masas de los ganglios basales, el *núcleo caudado* y el *putamen*. Este espacio se llama *capsula interna* del cerebro. Es importante para nuestra discusión actual debido a la íntima asociación entre los ganglios basales y el sistema corticoespinal para el control motor.

CIRCUITO NEURONAL DE LOS GANGLIOS BASALES

Las conexiones anatómicas entre los ganglios basales y los otros elementos del cerebro que proporcionan el control motor son complejas, como se muestra en **Figura 57-10.**. A la izquierda se muestran la corteza motora, el tálamo y el tronco encefálico y los circuitos cerebelosos asociados. A la derecha está el circuito principal del sistema de los ganglios basales, que muestra las tremendas interconexiones entre los ganglios basales y las vías de entrada y salida extensas entre las otras regiones motoras del cerebro y los ganglios basales.

En las próximas secciones nos concentraremos especialmente en dos circuitos principales, el *circuito de putamen* y el *circuito caudado.*

FUNCIÓN DE LOS GANGLIOS BASALES EN LA EJECUCIÓN DE PATRONES DE ACTIVIDAD MOTORA: EL CIRCUITO DE PUTAMEN

Una de las funciones principales de los ganglios basales en el control motor es funcionar en asociación con el sistema corticoespinal para controlar *patrones complejos de actividad motora.* Un ejemplo es la escritura de letras del alfabeto. Cuando los ganglios basales sufren daños graves, el sistema cortical de control motor ya no puede proporcionar estos patrones. En cambio, la escritura de uno se vuelve tosca, como si uno estuviera aprendiendo a escribir por primera vez.

Otros patrones que requieren los ganglios basales son cortar papel con tijeras, martillar clavos, lanzar una pelota de baloncesto a través de un aro, pasar una pelota de fútbol, lanzar una pelota de béisbol, los movimientos de palear tierra, la mayoría de los aspectos de la vocalización, los movimientos controlados de los ojos y prácticamente cualquier otro patrón. otros de nuestros hábiles movimientos, la mayoría de ellos realizados de forma subconsciente.

Vías neurales del circuito Putamen. **Figura 57-11.** muestra las principales vías a través de los ganglios basales para ejecutar patrones de movimiento aprendidos. Comienzan principalmente en las áreas premotora y suplementaria de la corteza motora y en las áreas somatosensoriales de la corteza sensorial. Luego pasan al putamen (principalmente sin pasar por el núcleo caudado), luego a la porción interna del globo pálido, y junto a los núcleos de relevo ventroanterior y ventrolateral del tálamo, y finalmente regresan a la corteza motora primaria cerebral y a porciones de las áreas cerebrales premotoras y suplementarias estrechamente asociadas con la corteza motora primaria. Por lo tanto, *El circuito del putamen tiene sus entradas principalmente del*

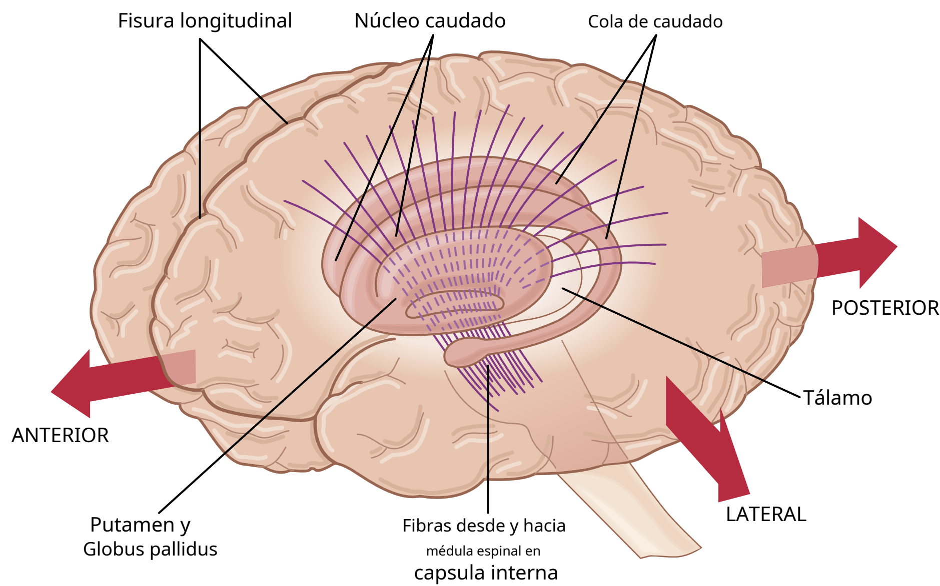


Figura 57-9. Relaciones anatómicas de los ganglios basales con la corteza cerebral y el tálamo, mostradas en una vista tridimensional.

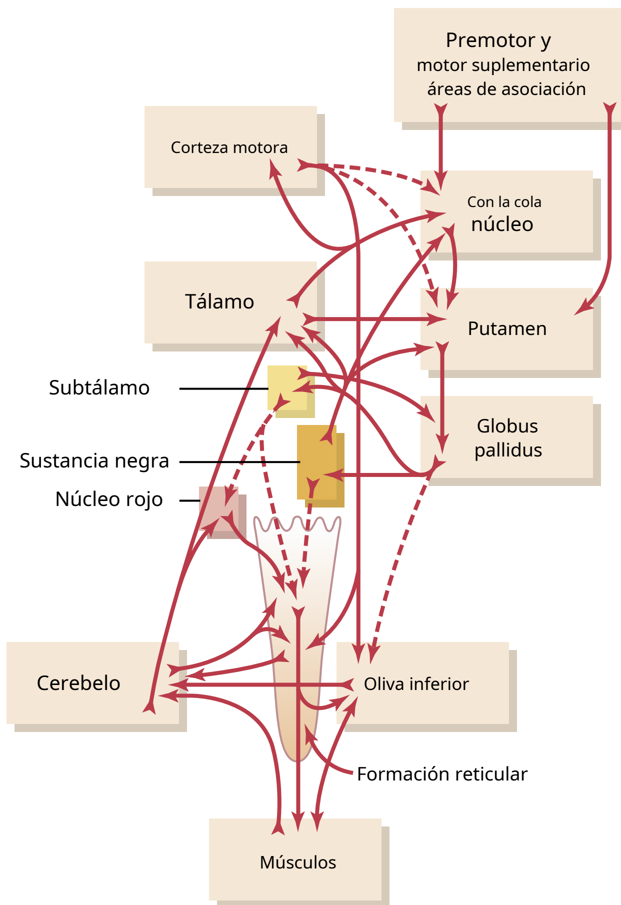


Figura 57-10. Relación del circuito de los ganglios basales con el sistema corticoespinal-cerebeloso para el control del movimiento.

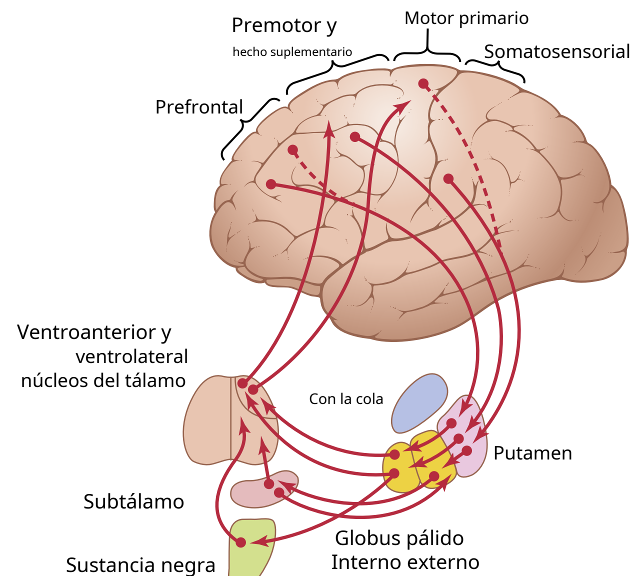


Figura 57-11. Circuito de putamen a través de los ganglios basales para la ejecución subconsciente de patrones de movimiento aprendidos.

partes del cerebro adyacentes a la corteza motora primaria pero no mucho de la propia corteza motora primaria. Entonces sus salidas se remontan principalmente a la *primario* corteza motora o estrechamente asociada *premotor* y *suplementario* corteza. Funcionando en estrecha asociación con este primario

El circuito del putamen son circuitos auxiliares que pasan desde el putamen a través del globo pálido externo, el subtálamo y la sustancia negra, regresando finalmente a la corteza motora a través del tálamo.

Función anormal en el circuito del putamen: atetosis, hemibalismo y corea. ¿Cómo funciona el circuito del putamen para ayudar a ejecutar patrones de movimiento? Se sabe poco sobre esta función. Sin embargo, cuando una parte del circuito está dañada o bloqueada, ciertos patrones de movimiento se vuelven muy anormales. Por ejemplo, lesiones en el *Globus pallidus* con frecuencia conducen a espontáneos y a menudo continuos *movimientos retorcidos* de una mano, un brazo, el cuello o la cara. Estos movimientos se llaman *atetosis.*

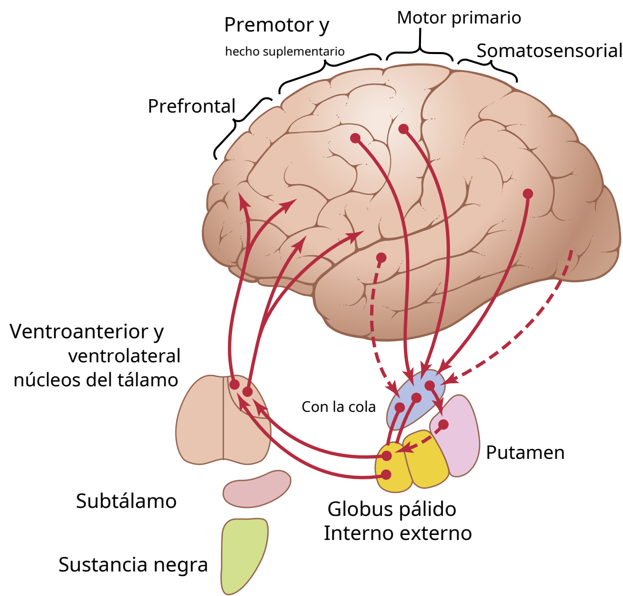


Figura 57-12. Circuito caudado a través de los ganglios basales para la planificación cognitiva de patrones motores secuenciales y paralelos para lograr objetivos conscientes específicos.

Una lesión en el *subtálamo* a menudo conduce a un repentino *movimientos agitados* de una extremidad entera, una condición llamada *hemibalismo.*

Múltiples pequeñas lesiones en el *putamen* Conducir a *movimientos rápidos* en las manos, la cara y otras partes del cuerpo, llamadas *corea.*

Lesiones del *sustancia negra* conducir a la enfermedad común y extremadamente grave de *rigidez, acinesia,* y *temblores* conocido como *Enfermedad de Parkinson,* que discutiremos con más detalle más adelante en este capítulo.

PAPEL DE LOS GANGLIOS BASALES PARA EL CONTROL COGNITIVO DE LAS SECUENCIAS DE PATRONES DE MOTOR: EL CIRCUITO CAUDADO

El término *cognición* Significa los procesos de pensamiento del cerebro, que utilizan tanto la información sensorial del cerebro como la información que ya está almacenada en la memoria. La mayoría de nuestras acciones motoras ocurren como consecuencia de pensamientos generados en la mente, un proceso llamado *control cognitivo de la actividad motora.* El núcleo caudado juega un papel importante en este control cognitivo de la actividad motora.

Las conexiones neurales entre el núcleo caudado y el sistema de control motor corticoespinal, que se muestran en **Figura 57-12.**, son algo diferentes a los del circuito de putamen. Parte de la razón de esta diferencia es que el núcleo caudado, como se muestra en **Figura 57-9.**, se extiende a todos los lóbulos del cerebro, comenzando anteriormente en los lóbulos frontales, luego pasando posteriormente a través de los lóbulos parietal y occipital, y finalmente curvándose hacia adelante nuevamente como la letra "C" hacia los lóbulos temporales. Además, el núcleo caudado recibe grandes cantidades de su entrada de la *áreas de asociación* de la corteza cerebral suprayacente el núcleo caudado, principalmente áreas que también integran los diferentes tipos de información sensorial y motora en patrones de pensamiento utilizables.

Después de que las señales pasan de la corteza cerebral al núcleo caudado, se transmiten al globo pálido interno, luego a los núcleos de relevo del tálamo ventroanterior y ventrolateral, y finalmente de vuelta a las áreas motoras prefrontal, premotora y suplementaria del cerebro. corteza, pero casi ninguna de las señales de retorno pasan directamente a la corteza motora primaria. En cambio, las señales de retorno van a las regiones motoras accesorias en las áreas premotoras y motoras suplementarias que están relacionadas con la construcción de patrones secuenciales de movimiento que duren 5 segundos o más en lugar de excitar los movimientos musculares individuales.

Un buen ejemplo de este fenómeno sería una persona que ve a un león acercarse y luego responde instantánea y automáticamente (1) alejándose del león, (2) comenzando a correr e (3) incluso intentando trepar a un árbol. Sin las funciones cognitivas, la persona podría no tener el conocimiento instintivo, sin pensar durante demasiado tiempo, para responder rápida y apropiadamente. Por lo tanto, el control cognitivo de la actividad motora determina subconscientemente, y en cuestión de segundos, qué patrones de movimiento se utilizarán juntos para lograr un objetivo complejo que podría durar muchos segundos.

FUNCIÓN DE LOS GANGLIOS BASALES PARA CAMBIAR EL TIEMPO Y ESCALAR LA INTENSIDAD DE LOS MOVIMIENTOS

Dos capacidades importantes del cerebro para controlar el movimiento son (1) determinar qué tan rápido se realizará el movimiento y (2) controlar qué tan grande será el movimiento. Por ejemplo, una persona puede escribir la letra "a" lenta o rápidamente. Además, puede escribir una "a" pequeña en una hoja de papel o una "A" grande en una pizarra. Independientemente de la elección, las características proporcionales de la letra siguen siendo casi las mismas.

En los pacientes hospitalizados con lesiones graves de los ganglios basales, estas funciones de sincronización y escalado son deficientes; de hecho, a veces son inexistentes. Aquí nuevamente, los ganglios basales no funcionan solos; más bien, funcionan en estrecha asociación con la corteza cerebral. Un área cortical especialmente importante es la corteza parietal posterior, que es el lugar de las coordenadas espaciales para el control motor de todas las partes del cuerpo, así como para la relación del cuerpo y sus partes con todo su entorno. El daño a esta área no produce simples déficits de percepción sensorial, como pérdida de la sensación táctil, ceguera o sordera. En cambio, las lesiones de la corteza parietal posterior producen una incapacidad para percibir objetos con precisión a través de mecanismos sensoriales que funcionan normalmente, una condición llamada *agnosia.* **Figura 57-13.** muestra cómo una persona con una lesión en la corteza parietal posterior derecha podría intentar copiar dibujos.

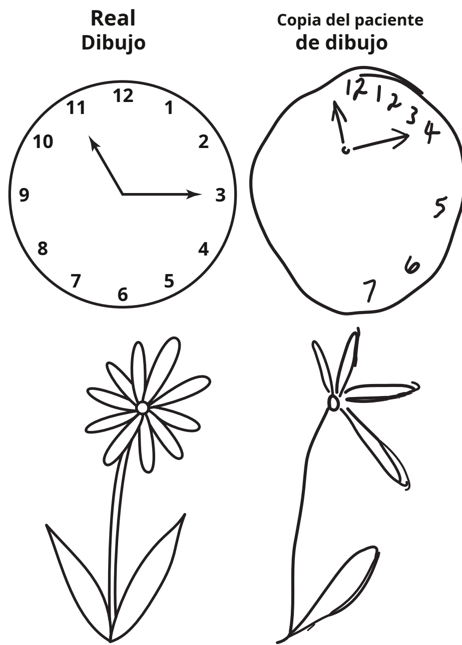


Figura 57-13. Ilustración de dibujos que podría realizar una persona que *síndrome de negligencia* causado por un daño severo en la corteza parietal posterior derecha en comparación con el dibujo real que se le pidió al paciente que copiara. Tenga en cuenta que la capacidad de la persona para copiar el lado izquierdo de los dibujos se ve gravemente afectada.

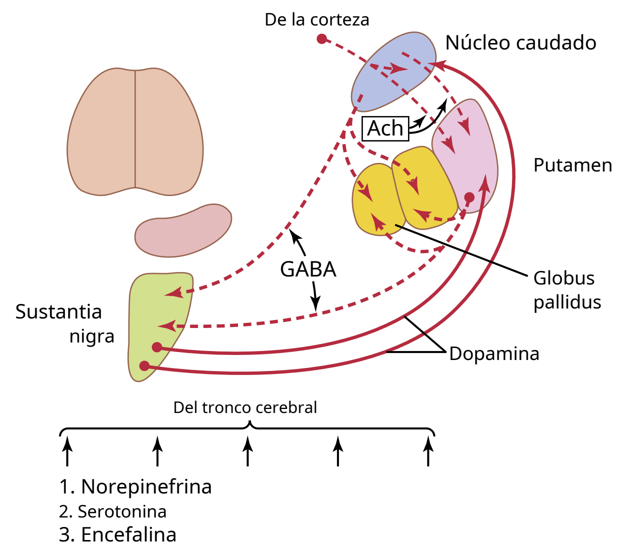


Figura 57-14. Vías neuronales que secretan diferentes tipos de sustancias neurotransmisoras en los ganglios basales. Ach, acetilcolina; GABA, ácido gamma-aminobutírico.

En estos casos, la capacidad del paciente para copiar el lado izquierdo de los dibujos se ve gravemente afectada. Además, dicha persona siempre tratará de evitar usar su brazo izquierdo, mano izquierda u otras partes de su cuerpo izquierdo para realizar tareas; Es posible que la persona ni siquiera se lave este lado del cuerpo.*(síndrome de negligencia personal),* casi sin saber que existen estas partes del cuerpo.

Debido a que el circuito caudado del sistema ganglial basal funciona principalmente con áreas de asociación de la corteza cerebral, como la corteza parietal posterior, presumiblemente la sincronización y la escala de los movimientos son funciones de este circuito de control motor cognitivo caudado. Sin embargo, nuestra comprensión de la función de los ganglios basales sigue siendo tan imprecisa que gran parte de lo que se discute en las últimas secciones es una deducción analítica más que un hecho comprobado.

FUNCIONES DE ESPECÍFICAS SUSTANCIAS NEUROTRANSMISORES EN EL SISTEMA GANGLIAL BASAL

Figura 57-14. demuestra la interacción de varios neurotransmisores específicos que se sabe que funcionan en los ganglios basales, mostrando lo siguiente: (1) *dopamina* vías desde la sustancia negra hasta el núcleo caudado y el putamen; (2)*ácido gamma-aminobutírico* (GABA) vías desde el núcleo caudado y el putamen hasta el globo pálido y la sustancia negra; (3)*acetilcolina* vías desde la corteza hasta el núcleo caudado y el putamen; y (4) múltiples vías generales del tronco encefálico que secretan *norepinefrina, serotonina, encefalina,* y varios otros neurotransmisores en los ganglios basales, así como en otras partes del cerebro. Además de todos estos son *múltiples vías de glutamato* que proporcionan la mayoría de las señales excitadoras (no mostradas en la figura) que equilibran el gran número de señales inhibidoras transmitidas especialmente por los transmisores inhibidores de la dopamina, GABA y la serotonina. Tenemos más que decir sobre algunos de estos sistemas neurotransmisores y hormonales en las secciones siguientes cuando analicemos las enfermedades de los ganglios basales, así como en los capítulos siguientes cuando analicemos el comportamiento, el sueño, la vigilia y las funciones del sistema nervioso autónomo.

Por el momento, conviene recordar que el GABA funciona como un neurotransmisor inhibidor. Por lo tanto, las neuronas GABA en los bucles de retroalimentación desde la corteza a través de los ganglios basales y luego de regreso a la corteza forman prácticamente todos estos bucles.*bucles de retroalimentación negativa,*
en lugar de bucles de retroalimentación positiva, dando así estabilidad a los sistemas de control del motor. La dopamina también funciona como un neurotransmisor inhibidor en la mayor parte del cerebro, por lo que también funciona como estabilizador en algunas condiciones.

Síndromes clínicos que resultan de daño a los ganglios basales

Aparte de *atetosis* y *hemibalismo,* que ya se han mencionado en relación con las lesiones en el globo pálido y el subtálamo, otras dos enfermedades importantes resultan del daño en los ganglios basales. Estas enfermedades son*enfermedad de Parkinson* y *enfermedad de Huntington*.

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson, también conocida como *parálisis agitante,* resulta de la degeneración generalizada de la porción de la sustancia negra (la pars compacta) que envía fibras nerviosas secretoras de dopamina al núcleo caudado y al putamen. La enfermedad se caracteriza por lo siguiente: (1) rigidez de gran parte de la musculatura del cuerpo; (2)

temblor involuntario a una frecuencia fija de 3 a 6 ciclos / seg de las áreas afectadas, incluso cuando la persona está descansando; (3) dificultad grave para iniciar el movimiento, llamado*acinesia;* (4) inestabilidad postural causada por reflejos posturales alterados, lo que conduce a un equilibrio deficiente y caídas; y (5) otros síntomas motores, que incluyen disfagia (alteración de la capacidad para tragar), trastornos del habla, alteraciones de la marcha y fatiga

Las causas de estos efectos motores anormales no se comprenden completamente. Sin embargo, la dopamina secretada en el núcleo caudado y el putamen es un transmisor inhibidor; por lo tanto, la destrucción de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra teóricamente permitiría que el núcleo caudado y el putamen se volvieran demasiado activos y posiblemente causaría una salida continua de señales excitadoras al sistema de control motor corticoespinal. Estas señales pueden excitar demasiado a muchos o todos los músculos del cuerpo, lo que lleva a*rigidez* en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Algunos de los circuitos de retroalimentación pueden fácilmente *oscilar* debido a las altas ganancias de retroalimentación después de la pérdida de su inhibición, lo que lleva a la *temblor* de la enfermedad de Parkinson. Este temblor es bastante diferente al de la enfermedad cerebelosa porque ocurre durante todas las horas de vigilia y, por lo tanto, es un*temblor involuntario* a diferencia del temblor cerebeloso, que ocurre solo cuando la persona realiza movimientos intencionalmente iniciados.

los *acinesia* que ocurre en la enfermedad de Parkinson a menudo es mucho más angustiante para el paciente que los síntomas de rigidez muscular y temblor, porque una persona con enfermedad de Parkinson grave debe ejercer el mayor grado de concentración para realizar incluso el movimiento más simple. El esfuerzo mental, incluso la angustia mental, que es necesario para realizar los movimientos deseados se encuentra a menudo en el límite de la fuerza de voluntad del paciente. Luego, cuando se producen los movimientos, suelen ser rígidos y entrecortados en lugar de suaves. La causa de esta acinesia todavía es especulativa. Sin embargo, la secreción de dopamina en el sistema límbico, especialmente en el*núcleo accumbens,* a menudo está disminuido, junto con su disminución en los ganglios basales. Se ha sugerido que esta disminución podría reducir tanto el impulso psíquico de la actividad motora que resulta en acinesia.

Las características no motoras de la enfermedad de Parkinson incluyen alteraciones del sueño, depresión y ansiedad, disfunción autonómica y deterioro cognitivo en etapas avanzadas.

Tratamiento con l-Dopa. Administración de la droga l-*dopa* para los pacientes con enfermedad de Parkinson generalmente mejora muchas de las alteraciones motoras, especialmente la rigidez y la acinesia, pero tiene poco efecto beneficioso sobre los síntomas no motores. Se cree que la razón de la mejora de los trastornos motores es que la l-dopa se convierte en el cerebro en dopamina, y la dopamina luego restablece el equilibrio normal entre la inhibición y la excitación en el núcleo caudado y el putamen. La administración de dopamina no tiene el mismo efecto porque la dopamina tiene una estructura química que no le permitirá pasar a través de la barrera hematoencefálica; la estructura ligeramente diferente de la l-dopa le permite atravesar esta barrera.

Tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa. Un-Otro tratamiento para la enfermedad de Parkinson incluye medicamentos que inhiben la monoaminooxidasa, que es responsable de la destrucción de la mayor parte de la dopamina después de que se ha secretado. Por lo tanto, cualquier dopamina que se libere permanece en los tejidos gangliales basales durante más tiempo. Además, por razones que no se comprenden, este tratamiento ayuda a retardar la destrucción de las neuronas secretoras de dopamina en la sustancia negra. Por lo tanto, las combinaciones apropiadas de terapia con l-dopa junto con la terapia con inhibidores de la monoaminooxidasa generalmente brindan un tratamiento mucho mejor que el uso de uno de estos medicamentos solo.

Tratamiento con células de dopamina fetal trasplantadas. El trasplante de células cerebrales fetales que secretan dopamina en los núcleos caudados y el putamen se ha utilizado con cierto éxito a corto plazo para tratar la enfermedad de Parkinson. Si se pudiera lograr la persistencia, tal vez este tratamiento se convertiría en el tratamiento del futuro.

Enfermedad de Huntington (Corea de Huntington)

La enfermedad de Huntington es un trastorno hereditario autosómico dominante que generalmente comienza a causar síntomas entre los 30 y los 40 años. Se caracteriza al principio por movimientos de sacudidas en los músculos individuales y luego por movimientos progresivos de distorsión severa de todo el cuerpo. Además, se desarrolla demencia grave junto con disfunciones motoras.

Se cree que los movimientos anormales de la enfermedad de Huntington son causados por la pérdida de la mayoría de los cuerpos celulares de las neuronas secretoras de GABA en el núcleo caudado y el putamen y la pérdida de neuronas secretoras de acetilcolina en muchas partes del cerebro. Los terminales axónicos de las neuronas GABA normalmente inhiben porciones del globo pálido y la sustancia negra. Se cree que esta pérdida de inhibición permite estallidos espontáneos de actividad del globo pálido y la sustancia negra que causan los movimientos distorsionantes.

La demencia en personas con enfermedad de Huntington probablemente no sea el resultado de la pérdida de neuronas GABA, sino de la pérdida de neuronas secretoras de acetilcolina, quizás especialmente en las áreas de pensamiento de la corteza cerebral.

Se ha encontrado el gen anormal que causa la enfermedad de Huntington; tiene un codón (CAG) que se repite muchas veces y codifica para múltiples extra*glutamina* aminoácidos en la estructura molecular de una proteína celular neuronal anormal llamada *Huntingtin* que causa los síntomas. La forma en que esta proteína causa los efectos de la enfermedad es ahora la cuestión de los principales esfuerzos de investigación.

INTEGRACIÓN DE LAS MUCHAS PARTES DEL SISTEMA DE CONTROL TOTAL DEL MOTOR

Finalmente, resumiremos lo mejor que podamos lo que se sabe sobre el control general del movimiento. Para hacer esto, primero démosle una sinopsis de los diferentes niveles de control.

NIVEL ESPINAL

En la médula espinal se programan patrones locales de movimiento para todas las áreas musculares del cuerpo; por ejemplo, reflejos de abstinencia programados que alejan cualquier parte del cuerpo de una fuente de dolor. El cordón también es el lugar de patrones complejos de movimientos rítmicos, como el movimiento hacia adelante y hacia atrás de las extremidades para caminar, además de movimientos recíprocos en lados opuestos del cuerpo o de las extremidades posteriores frente a las extremidades anteriores en animales de cuatro patas.

Todos estos programas del cordón pueden ponerse en acción mediante niveles superiores de control motor, o pueden inhibirse mientras los niveles superiores toman el control.

NIVEL DEL CEREBRO POSTERIOR

El rombencéfalo proporciona dos funciones principales para el control motor general del cuerpo: (1) mantenimiento del tono axial del cuerpo con el propósito de estar de pie y (2) modificación continua de los grados de tono en los diferentes músculos en respuesta a la información del cerebro. Aparatos vestibulares con el fin de mantener el equilibrio corporal.

NIVEL DE CORTEZA MOTOR

El sistema de la corteza motora proporciona la mayoría de las señales motoras de activación a la médula espinal. Funciona en parte emitiendo comandos secuenciales y paralelos que ponen en movimiento varios patrones de cuerda de acción motora. También puede cambiar la intensidad de los diferentes patrones o modificar su sincronización u otras características. Cuando es necesario, el sistema corticoespinal puede eludir los patrones de la médula, reemplazándolos con patrones de nivel superior del tronco encefálico o la corteza cerebral. Los patrones corticales suelen ser complejos; Además, se pueden "aprender", mientras que los patrones del cordón están determinados principalmente por la herencia y se dice que están "cableados".

Funciones asociadas del cerebelo. El cerebelo funciona con todos los niveles de control muscular. Funciona con la médula espinal especialmente para mejorar el reflejo de estiramiento, por lo que cuando un músculo en contracción encuentra una carga inesperadamente pesada, una señal de reflejo de estiramiento largo transmitida a lo largo del cerebelo y de regreso a la médula mejora fuertemente el efecto de resistencia a la carga de el reflejo de estiramiento básico.

A nivel del tronco encefálico, el cerebelo funciona para hacer que los movimientos posturales del cuerpo, especialmente los movimientos rápidos requeridos por el sistema de equilibrio, sean suaves, continuos y sin oscilaciones anormales.

A nivel de la corteza cerebral, el cerebelo opera en asociación con la corteza para proporcionar muchas funciones motoras accesorias, especialmente para proporcionar fuerza motora adicional para activar la contracción muscular rápidamente al inicio de un movimiento. Cerca del final de cada movimiento, el *cerebelo* activa los músculos antagonistas en el momento exacto y con la fuerza adecuada para detener el movimiento en el punto previsto. Además, casi todos los aspectos de este patrón de encendido / apagado por el cerebelo se pueden aprender con la experiencia.

El cerebelo funciona con la corteza cerebral en otro nivel más de control motor; ayuda a programar de antemano las contracciones musculares que se requieren para la progresión suave de un movimiento rápido actual en una dirección al siguiente movimiento rápido en otra dirección, con todo esto ocurriendo en una fracción de segundo. El circuito neural para esto pasa de la corteza cerebral a las grandes zonas laterales de los hemisferios cerebelosos y luego de regreso a la corteza cerebral.

El cerebelo funciona principalmente cuando se requieren movimientos musculares rápidos. Sin el cerebelo, aún pueden ocurrir movimientos lentos y calculados, pero es difícil para el sistema corticoespinal lograr movimientos previstos rápidos y cambiantes para ejecutar un objetivo particular o especialmente para progresar suavemente de un movimiento rápido al siguiente.

Funciones asociadas de los ganglios basales. Los ganglios basales son esenciales para el control motor de formas completamente diferentes a las del cerebelo. Sus funciones más importantes son (1) ayudar a la corteza a ejecutar el subconsciente pero*patrones de movimiento aprendidos* y (2) para ayudar a planificar múltiples patrones de movimiento paralelos y secuenciales que la mente reúne para lograr una tarea con un propósito.

Los tipos de patrones motores que requieren los ganglios basales incluyen aquellos para escribir todas las diferentes letras del alfabeto, para lanzar una pelota y para escribir. Además, se requiere que los ganglios basales modifiquen estos patrones para escribir en pequeño o muy grande, controlando así las dimensiones de los patrones.

En un nivel aún más alto de control hay otro circuito combinado de los ganglios cerebrales y basales, que comienza en los procesos de pensamiento del cerebro para proporcionar pasos secuenciales generales de acción para responder a cada nueva situación, como planificar la respuesta motora inmediata de uno a un agresor o de uno. respuesta secuencial a un abrazo inesperadamente cariñoso.

¿QUÉ NOS IMPULSA A LA ACCIÓN?

¿Qué es lo que nos despierta de la inactividad y pone en juego nuestros trenes de movimiento? Estamos comenzando a aprender sobre los sistemas motivacionales del cerebro. Básicamente, el cerebro tiene un núcleo más antiguo ubicado debajo, anterior y lateral al tálamo, que incluye el hipotálamo, la amígdala, el hipocampo, la región septal anterior al hipotálamo y el tálamo, e incluso regiones antiguas del tálamo y la corteza cerebral. Todos estos funcionan juntos para iniciar la mayoría de las actividades motoras y otras actividades funcionales del cerebro. Estas áreas se denominan colectivamente*sistema límbico* del cerebro. Discutimos este sistema con más detalle enCapítulo 59.

Bibliografía

Beckinghausen J, Sillitoe RV: Información sobre el desarrollo y la conectividad del cerebelo. Neurosci Lett 688: 2, 2019.

Bostan AC, Strick PL: Los ganglios basales y el cerebelo: nodos en una red integrada. Nat Rev Neurosci 19: 338, 2018.

Bushart DD, Shakkottai VG: disfunción del canal iónico en la ataxia cerebelosa. Neurosci Lett 688: 41, 2019.

Cerminara NL, Lang EJ, Sillitoe RV, Apps R: Redefiniendo la corteza cerebelosa como un conjunto de microcircuitos de células de Purkinje no uniformes. Nat Rev Neurosci 16:79, 2015.

Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW: Integración sináptica evocada sensorialmente en neuronas cerebelosas y corticales cerebrales. Nat Rev Neurosci 15:71, 2014.

De Zeeuw CI, Hoebeek FE, Bosman LW, et al: Patrones de disparo espacio-temporal en el cerebelo. Nat Rev Neurosci 12: 327, 2011.

De Zeeuw CI, Ten Brinke MM: El aprendizaje motor y el cerebelo. Cold Spring Harb Perspect Biol 2015 1 de septiembre; 7 (9): a021683. doi: 10.1101 / cshperspect.a021683

Eidelberg D, Surmeier DJ: Redes cerebrales en la enfermedad de Huntington. J Clin Invest 121: 484, 2011.

Elkouzi A, Vedam-Mai V, Eisinger RS, Okun MS: Terapias emergentes en la enfermedad de Parkinson: medicamentos reutilizados y nuevos enfoques. Nat Rev Neurol 15: 204, 2019.

Gao Z, van Beugen BJ, De Zeeuw CI: plasticidad sinérgica distribuida y aprendizaje cerebeloso. Nat Rev Neurosci 13: 619, 2012.

Hallett PJ, Cooper O, Sadi D et al: salud a largo plazo de los trasplantes de neuronas dopaminérgicas en pacientes con enfermedad de Parkinson. Cell Rep 7: 1755, 2014.

Hikosaka O, Kim HF, Amita H et al: Vías directas e indirectas para elegir objetos y acciones. Eur J Neurosci 49: 637, 2019.

Okun MS: estimulación cerebral profunda para la enfermedad de Parkinson. N Engl J Med 367: 1529, 2012.

Sathyanesan A, Zhou J, Scafidi J, Heck DH, Sillitoe RV, Gallo V: conexiones emergentes entre el desarrollo cerebeloso, el comportamiento y los trastornos cerebrales complejos. Nat Rev Neurosci 20: 298, 2019.

Shepherd GM: Conectividad corticostriatal y su papel en la enfermedad. Nat Rev Neurosci 14: 278, 2013.

Ten Brinke MM, Boele HJ, De Zeeuw CI: respuestas condicionadas de las fibras trepadoras en la corteza y los núcleos cerebelosos. Neurosci Lett 688: 26, 2019.

Therrien AS, Bastian AJ: El cerebelo como sensor de movimiento. Neurosci Lett 688: 37, 2019.

Ullsperger M, Danielmeier C, Jocham G: Neurofisiología del monitoreo del desempeño y comportamiento adaptativo. Physiol Rev 94:35, 2014.

Zuccato C, Valenza M, Cattaneo E: Mecanismos moleculares y posibles dianas terapéuticas en la enfermedad de Huntington. Physiol Rev 90: 905, 2010.



Corteza cerebral, funciones intelectuales de el cerebro, el aprendizaje y la memoria

Es irónico que, de todas las partes del cerebro, seamos las que menos estamos seguros acerca de las funciones de la corteza cerebral, a pesar de que es, con mucho, la porción más grande y quizás la más estudiada del sistema nervioso. Sin embargo, conocemos los efectos del daño o la estimulación de varias porciones de la corteza cerebral. En la primera parte de este capítulo, se discuten las funciones corticales conocidas, y luego se presentan brevemente las teorías básicas de los mecanismos neuronales involucrados en los procesos del pensamiento, la memoria, el análisis de la información sensorial, etc.

ANATOMÍA FISIOLÓGICA DE LA CORTEZA CEREBRAL

La parte funcional de la corteza cerebral es una fina capa de neuronas que cubre la superficie de todas las circunvoluciones del cerebro. Esta capa tiene solo de 2 a 5 milímetros de espesor, con un área total de aproximadamente el 25% de un metro cuadrado. Se ha estimado que la corteza cerebral total contiene más de 80*mil millones* neuronas.

Figura 58-1 muestra la estructura histológica típica de la superficie neuronal de la corteza cerebral, con sus sucesivas capas de diferentes tipos de neuronas. La mayoría de las neuronas son de tres tipos: (1)*granular* (también llamado *estrellado*); (2)*fusiforme;* y (3) *piramidal,* este último llamado así por su característica forma piramidal.

los *granular* Las neuronas generalmente tienen axones cortos y, por lo tanto, funcionan principalmente como interneuronas que transmiten señales neuronales solo a distancias cortas en la corteza. Algunos son excitadores, liberando principalmente el neurotransmisor excitador.*glutamato,* mientras que otros son inhibidores y liberan principalmente el neurotransmisor inhibidor *ácido gamma-aminobutírico* (GABA). Las áreas sensoriales de la corteza, así como las áreas de asociación entre las áreas sensoriales y motoras, tienen grandes concentraciones de estas células granulares, lo que sugiere un alto grado de procesamiento intracortical de las señales sensoriales entrantes dentro de las áreas sensoriales y las áreas de asociación.

los *piramidal* y *células fusiformes* dan lugar a casi todas las fibras de salida de la corteza. Las células piramidales, que son más grandes y más numerosas que las células fusiformes, son la fuente de las fibras nerviosas largas y grandes que llegan hasta la médula espinal. Las celdas piramidales también dan se elevan a la mayoría de los grandes haces de fibras de asociación subcortical que pasan de una parte importante del cerebro a otra.

A la derecha en **Figura 58-1** Se muestra la organización típica de las fibras nerviosas dentro de las diferentes capas de la corteza cerebral. Nótese particularmente el gran número de *fibras horizontales* que se extienden entre áreas adyacentes de la corteza, pero tenga en cuenta también la *fibras verticales* que se extienden hacia y desde la corteza cerebral hasta áreas inferiores del cerebro y algunas hasta la médula espinal o hasta regiones distantes de la corteza cerebral a través de haces de asociación largos.

Las funciones de las capas específicas de la corteza cerebral se analizan en los capítulos 48 y 52. A modo de revisión,

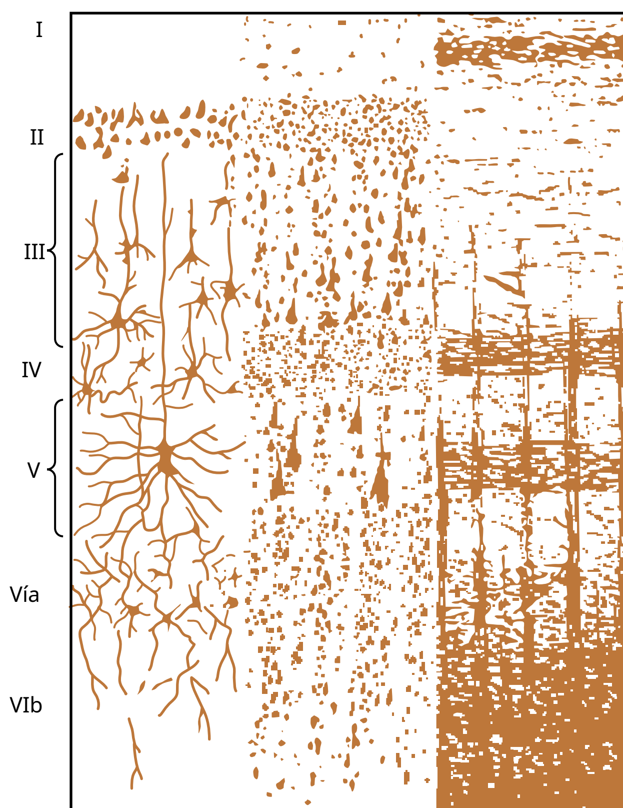


Figura 58-1. Estructura de la corteza cerebral, mostrando las siguientes capas: I, capa molecular; II, capa granular externa; III, capa de células piramidales; IV, capa granular interna; V, gran capa de células piramidales; y*VI,* capa de células fusiform o polimórficas. *(Modificado de Ranson SW, Clark SL: Anatomía del sistema nervioso. Filadelfia: WB Saunders, 1959.)*

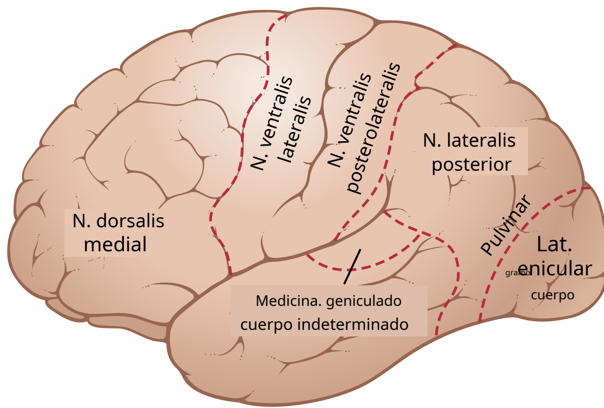


Figura 58-2.. Áreas de la corteza cerebral que se conectan con porciones específicas del tálamo. N., Nervio.

recordemos que la mayoría de las señales sensoriales específicas entrantes del cuerpo terminan en la capa cortical IV. La mayoría de las señales de salida salen de la corteza a través de neuronas ubicadas en las capas V y VI, las fibras muy grandes del tallo cerebral y el cordón surgen generalmente en la capa V, y la enorme cantidad de fibras que van al tálamo surge en la capa VI. Capas I, II y III realizan la mayoría de las funciones de asociación intracortical, con un número especialmente grande de neuronas en las capas II y III que hacen conexiones horizontales cortas con áreas corticales adyacentes.

RELACIONES ANATÓMICAS Y FUNCIONALES DE LA CORTEZA CEREBRAL CON EL TÁLAMO Y OTROS CENTROS INFERIORES

Todas las áreas de la corteza cerebral tienen extensas conexiones eferentes y aferentes de ida y vuelta con estructuras más profundas del cerebro. Es importante destacar la relación entre la corteza cerebral y el tálamo. Cuando se daña el tálamo junto con la corteza, la pérdida de la función cerebral es mucho mayor que cuando se daña la corteza sola, porque la excitación talámica de la corteza es necesaria para casi toda la actividad cortical.

Figura 58-2. muestra las áreas de la corteza cerebral que se conectan con partes específicas del tálamo. Estas conexiones actúan en *dos* direcciones, tanto desde el tálamo hasta la corteza y luego desde la corteza de regreso a esencialmente la misma área del tálamo. Además, cuando se cortan las conexiones talámicas, las funciones del área cortical correspondiente se pierden casi por completo. Por lo tanto, la corteza opera en estrecha asociación con el tálamo y casi puede considerarse anatómica y funcionalmente como una unidad con el tálamo; por esta razón, el tálamo y la corteza juntos a veces se denominan el *sistema talamocortical*. Casi todas las vías desde los receptores sensoriales y los órganos sensoriales hasta la corteza pasan a través del tálamo, con la principal excepción de algunas vías sensoriales del olfato.

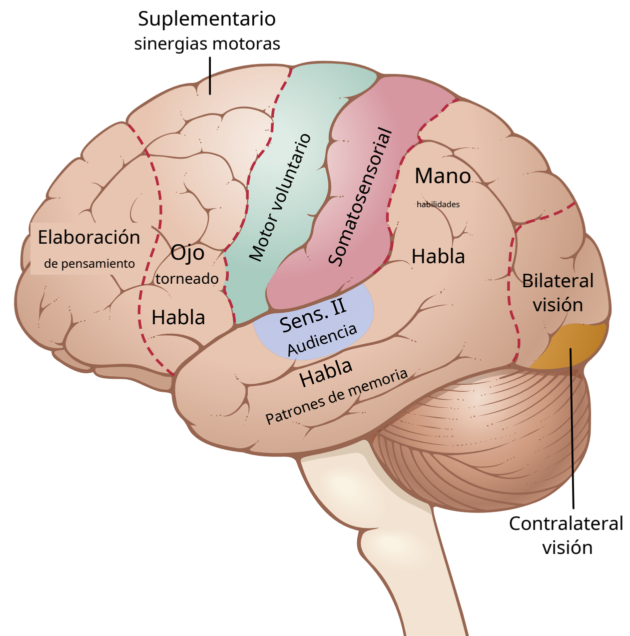


Figura 58-3.. Áreas funcionales de la corteza cerebral humana determinadas por estimulación eléctrica de la corteza durante operaciones neuroquirúrgicas y por exámenes neurológicos de pacientes con regiones corticales destruidas.*(Modificado de Penfield W, Rasmussen T: The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. Nueva York: Hafner, 1968.)*

FUNCIONES DE AREAS CORTICALES ESPECÍFICAS

Figura 58-3. es un mapa de algunas de las funciones de diferentes áreas corticales cerebrales determinadas a partir de la estimulación eléctrica de la corteza en pacientes despiertos o durante el examen neurológico de pacientes después de que se hayan extirpado partes de su corteza. Los pacientes estimulados eléctricamente contaron sus pensamientos evocados por la estimulación y, a veces, experimentaron movimientos. De vez en cuando emitían un sonido o incluso una palabra de forma espontánea o daban alguna otra evidencia de la estimulación.

Al juntar grandes cantidades de información de muchas fuentes diferentes se obtiene un mapa más general, como se muestra en **Figura 58-4.**. Esta figura muestra las principales áreas primarias y secundarias premotoras y motoras suplementarias de la corteza, así como las principales áreas sensoriales primarias y secundarias para la sensación somática, la visión y la audición, todas las cuales se comentan en capítulos anteriores. Las áreas motoras primarias tienen conexiones directas con músculos específicos para provocar movimientos musculares discretos. Las áreas sensoriales primarias detectan sensaciones específicas: visuales, auditivas o somáticas, transmitidas al cerebro desde los órganos sensoriales periféricos.

Las áreas secundarias tienen sentido a partir de las señales en las áreas primarias. Por ejemplo, las áreas suplementaria y premotora funcionan junto con la corteza motora primaria y los ganglios basales para proporcionar "patrones" de actividad motora. En el lado sensorial, las áreas sensoriales secundarias, ubicadas a pocos centímetros de las áreas primarias, comienzan a analizar los significados de las señales sensoriales específicas, como las siguientes: (1) interpretación de la forma o textura

de un objeto en la mano; (2) interpretación del color, intensidad de la luz, direcciones de líneas y ángulos y otros aspectos de la visión; y (3) interpretaciones de los significados de tonos de sonido y secuencia de tonos en las señales auditivas.

AREAS DE ASOCIACION

Figura 58-4. también muestra varias áreas grandes de la corteza cerebral que no encajan en las categorías rígidas de áreas motoras y sensoriales primarias y secundarias. Estas áreas se llaman*áreas de asociación* porque reciben y analizan señales simultáneamente de múltiples regiones de la corteza motora y sensorial, así como de la corteza subcortical

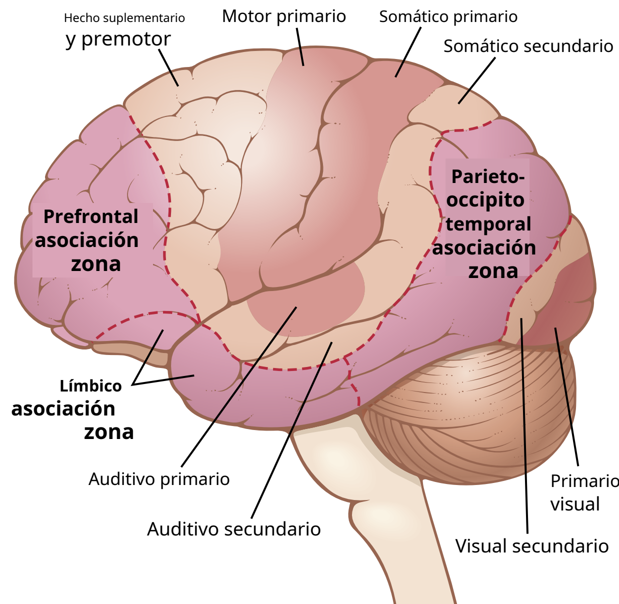


Figura 58-4. Ubicaciones de las principales áreas de asociación de la corteza cerebral, así como áreas motoras y sensoriales primarias y secundarias.

estructuras. Sin embargo, incluso las áreas de asociación tienen sus especializaciones. Las áreas de asociación importantes incluyen (1) la *área de asociación parieto-occipitotemporal,* (2) el *área de asociación prefrontal,* y (3) el *área de asociación límbica*.

Área de Asociación Parieto-Occipitotemporal

El área de asociación parieto-occipitotemporal se encuentra en el gran espacio cortical parietal y occipital limitado por la corteza somatosensorial en la parte anterior, la corteza visual en la parte posterior y la corteza auditiva en el lateral. Como era de esperar, proporciona un alto nivel de significado interpretativo para las señales de todas las áreas sensoriales circundantes. Sin embargo, incluso el área de asociación parieto-occipitotemporal tiene sus propias subáreas funcionales, que se muestran en**Figura 58-5.**.

Análisis de las coordenadas espaciales del cuerpo. Un área que comienza en el *corteza parietal posterior* y extendiéndose en el *corteza occipital superior* proporciona un análisis continuo de las coordenadas espaciales de todas las partes del cuerpo, así como del entorno del cuerpo. Esta área recibe información sensorial visual de la corteza occipital posterior e información somatosensorial simultánea de la corteza parietal anterior. A partir de toda esta información, calcula las coordenadas del entorno visual, auditivo y corporal.

El área de Wernicke es importante para la comprensión del lenguaje. El área principal para la comprensión del lenguaje, llamada *El área de Wernicke,* yace detrás *la corteza auditiva primaria en la parte posterior de la circunvolución superior del lóbulo temporal.* Discutiremos esta área más detalladamente más adelante; es una de las regiones más importantes de todo el cerebro para una función intelectual superior porque la mayoría de estas funciones intelectuales se basan en el lenguaje.

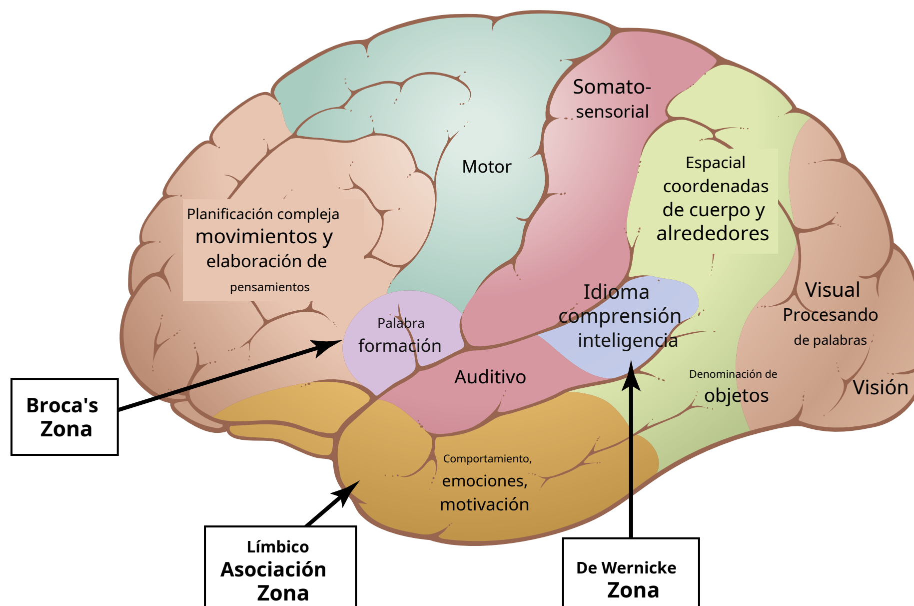


Figura 58-5.. Mapa de áreas funcionales específicas de la corteza cerebral, que muestra especialmente las áreas de Wernicke y Broca para la comprensión del lenguaje y la producción del habla, que en el 95% de todas las personas se encuentran en el hemisferio izquierdo.

El área de circunvolución angular es necesaria para el procesamiento inicial del lenguaje visual (lectura). Posterior al área de comprensión del lenguaje, que se encuentra principalmente en la región anterolateral del lóbulo occipital, hay un área de asociación visual que alimenta la información visual transmitida por las palabras leídas de un libro al área de Wernicke, el área de comprensión del lenguaje. Esta*área de giro angular* es necesario para dar significado a las palabras percibidas visualmente. En su ausencia, una persona todavía puede tener una excelente comprensión del lenguaje a través del oído pero no a través de la lectura; una lesión en la circunvolución angular puede resultar en*agrafia* (incapacidad para escribir) con *alexi*a (incapacidad para leer), una condición en la que una persona no puede leer, escribir o deletrear palabras.

Área para nombrar objetos. *En las porciones más laterales del lóbulo occipital anterior y el lóbulo temporal posterior hay un área para nombrar objetos.* Los nombres se aprenden principalmente a través de información auditiva, mientras que la naturaleza física de los objetos se aprende principalmente a través de información visual. A su vez, los nombres son esenciales para la comprensión del lenguaje tanto auditivo como visual (*funciones realizadas en el área de Wernicke* ubicado inmediatamente superior a la región auditiva de "nombres" y anterior al área de procesamiento visual de palabras).

Área Asociación Prefrontal

Como se discutió en Capitulo 57, el área de asociación prefrontal funciona en estrecha asociación con la corteza motora para planificar patrones complejos y secuencias de movimientos motores. Para ayudar en esta función, recibe una fuerte entrada a través de un haz subcortical masivo de fibras nerviosas que conectan el área de asociación parietooccipitotemporal con el área de asociación prefrontal. A través de este paquete, la corteza prefrontal recibe mucha información sensorial preanalizada, especialmente información sobre las coordenadas espaciales del cuerpo que es necesaria para planificar movimientos efectivos. Gran parte de la salida del área prefrontal al sistema de control motor pasa a través de la porción caudada del circuito de retroalimentación de los ganglios basales-tálamo para la planificación motora, que proporciona muchos de los componentes secuenciales y paralelos de la estimulación del movimiento.

los *área de asociación prefrontal* es también *esencial para llevar a cabo procesos de "pensamiento"*. Esta característica presumiblemente resulta de algunas de las mismas capacidades de la corteza prefrontal que le permiten planificar las actividades motoras. Parece ser capaz de procesar información motora y no motora de áreas extensas del cerebro y, por lo tanto, lograr tipos de pensamiento no motor, así como tipos motores. De hecho, el área de asociación prefrontal se describe con frecuencia simplemente como importante para*elaboración de pensamientos,* y se dice que almacena a corto plazo "memorias de trabajo" que se utilizan para combinar nuevos pensamientos mientras entran en el cerebro.

El área de Broca proporciona los circuitos neuronales para la formación de palabras. *Área de Broca,* se muestra en la **Figura 58-5.**, se encuentra en parte en la corteza prefrontal lateral posterior y en parte en el área premotora. Es aquí donde los planes y patrones de motor Se inician y ejecutan ternas para expresar palabras individuales o incluso frases cortas. Esta área también trabaja en estrecha asociación con el centro de comprensión del lenguaje de Wernicke en la corteza de asociación temporal, como veremos con más detalle más adelante en este capítulo.

Un descubrimiento especialmente interesante es el siguiente: cuando una persona ya ha aprendido un idioma y luego aprende un nuevo idioma, el área del cerebro donde se almacena el nuevo idioma se elimina ligeramente del área de almacenamiento del primer idioma. Si ambos idiomas se aprenden simultáneamente, se almacenan juntos en la misma área del cerebro.

Área de asociación límbica

Figuras 58-4 y **58-5** mostrar otra área de asociación llamada el *área de asociación límbica.* Esta área se encuentra en el polo anterior del lóbulo temporal, en la porción ventral del lóbulo frontal y en la circunvolución del cíngulo que se encuentra profundamente en la fisura longitudinal en la superficie media de cada hemisferio cerebral. Se ocupa principalmente de*comportamiento, emociones,* y *motivación.* Discutimos en Capítulo 59
que la corteza límbica es parte de un sistema mucho más extenso, el *sistema límbico,* que incluye un conjunto complejo de estructuras neuronales en las regiones midbasal del cerebro. Este sistema límbico proporciona la mayoría de los impulsos emocionales para activar otras áreas del cerebro e incluso proporciona un impulso motivacional para el proceso de aprendizaje en sí.

Área de reconocimiento de rostros

Un tipo interesante de anomalía cerebral llamada *prosopagnosia* es la incapacidad de reconocer caras. Esta afección ocurre en personas que tienen daños extensos en la parte inferior medial de ambos lóbulos occipitales y a lo largo de las superficies medioventrales de los lóbulos temporales, como se muestra en **Figura 58-6.**. La pérdida de estas áreas de reconocimiento facial, por extraño que parezca, resulta en pocas otras anomalías de la función cerebral.

Uno puede preguntarse por qué gran parte de la corteza cerebral debe reservarse para la simple tarea del reconocimiento facial. Sin embargo, la mayoría de nuestras tareas diarias implican asociaciones con otras personas, por lo que se puede ver la importancia de esta función intelectual.

La porción occipital de esta área de reconocimiento facial es contigua a la corteza visual, y la porción temporal está estrechamente asociada con el sistema límbico que tiene que ver con las emociones, la activación cerebral y el control de la respuesta conductual al entorno, como vemos en Capítulo 59.

FUNCIÓN INTERPRETATIVA INTEGRAL DEL LÓBULO TEMPORAL SUPERIOR POSTERIOR: “ÁREA DE WERNICKE” (ÁREA INTERPRETATIVA GENERAL)

Las áreas de asociación somática, visual y auditiva se encuentran todas en la parte posterior del lóbulo temporal superior, que se muestra en **Figura 58-7.**, donde el

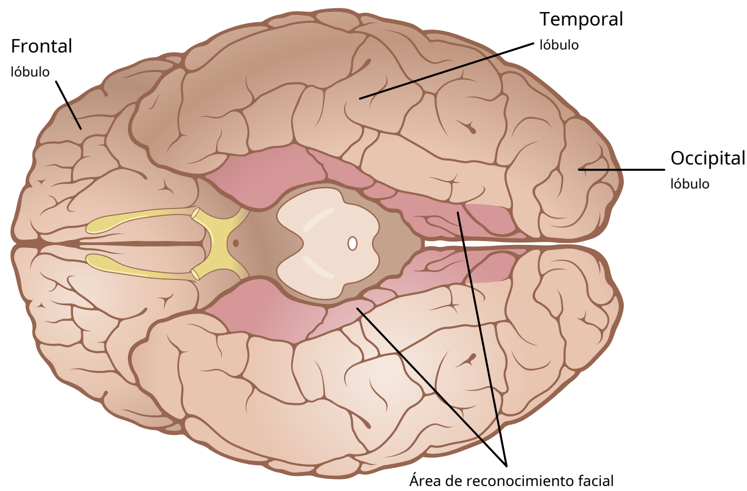


Figura 58-6. Áreas de reconocimiento facial ubicadas en la parte inferior del cerebro en los lóbulos temporal y occipital medial. *(Modificado de Geschwind N: Especializaciones del cerebro humano. Sci Am 241: 180, 1979.)*

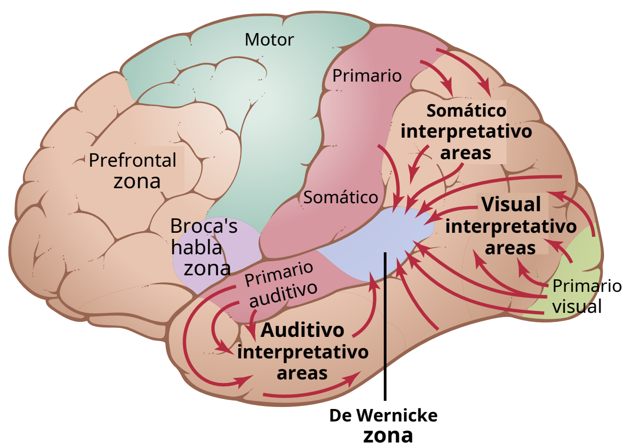


Figura 58-7.. Organización de las áreas de asociación somática auditiva y visual en un mecanismo general para la interpretación de la experiencia sensorial. Todos estos se alimentan también en *El área de Wernicke,* ubicado en la porción posterosuperior del lóbulo temporal. Tenga en cuenta también el área prefrontal y *Área del habla de Broca* en el lóbulo frontal.

los lóbulos temporal, parietal y occipital se unen. Esta zona de confluencia de las diferentes áreas interpretativas sensoriales está especialmente muy desarrollada en el *dominante* lado del cerebro - el *lado izquierdo* en casi todas las personas diestras, y desempeña el papel más importante de cualquier parte de la corteza cerebral para los niveles más altos de comprensión de la función cerebral que llamamos *inteligencia.* Por tanto, esta región ha sido denominada con diferentes nombres que sugieren una zona que tiene una importancia casi global: la *área interpretativa general,* los *área gnóstica,* los *conocimiento* área, el *área de asociación terciaria,* Etcétera. Es mejor conocido como *el área de Wernicke* en honor al neurólogo que describió por primera vez su especial importancia en los procesos intelectuales.

Después de un daño severo en el área de Wernicke, una persona puede escuchar perfectamente bien e incluso reconocer diferentes palabras, pero aún no puede organizar estas palabras en un pensamiento coherente. Asimismo, la persona puede leer palabras de la página impresa pero no reconocer el pensamiento que se transmite.

La estimulación eléctrica del área de Wernicke en una persona consciente ocasionalmente causa un pensamiento muy complejo, particularmente cuando el electrodo de estimulación se pasa lo suficientemente profundo en el cerebro para acercarse a las áreas de conexión correspondientes del tálamo. Los tipos de pensamientos que se pueden experimentar incluyen escenas visuales complicadas que uno podría recordar de la infancia, alucinaciones auditivas como una pieza musical específica o incluso una declaración hecha por una persona específica. Por esta razón, se cree que la activación del área de Wernicke puede generar patrones de memoria complicados que involucran más de una modalidad sensorial, aunque la mayoría de los recuerdos individuales pueden estar almacenados en otro lugar. Esta creencia está de acuerdo con la importancia del área de Wernicke a la hora de interpretar los complicados significados de diferentes patrones de experiencias sensoriales.

Giro angular: interpretación de la información visual. los *circunvolución angular* es la porción más inferior del lóbulo parietal posterior, que se encuentra inmediatamente detrás del área de Wernicke y se fusiona posteriormente en las áreas visuales del lóbulo occipital también. Si esta región se destruye mientras el área de Wernicke en el lóbulo temporal aún está intacta, la persona aún puede interpretar las experiencias auditivas como de costumbre, pero el flujo de experiencias visuales que pasan al área de Wernicke desde la corteza visual se bloquea principalmente. Por lo tanto, la persona puede ver palabras e incluso saber que son palabras, pero es posible que no pueda interpretar sus significados. Esta condición se llama *alexia,* o *ceguera de la palabra.*

El término *"dislexia"* se usa para describir *dificultad* en aprender sobre el lenguaje escrito, no la ceguera total a las palabras.

Concepto de hemisferio dominante

Las funciones interpretativas generales del área de Wernicke y la circunvolución angular, así como las funciones del habla y las áreas de control motor, suelen estar mucho más desarrolladas en un hemisferio cerebral que en el otro. Por lo tanto, este hemisferio se llama *hemisferio dominante*. En aproximadamente el 95% de todas las personas, el hemisferio izquierdo es el dominante.

Incluso al nacer, el área de la corteza que eventualmente se convertirá en el área de Wernicke es hasta un 50% más grande en el hemisferio izquierdo que en el derecho en más de la mitad de los recién nacidos. Por lo tanto, es fácil comprender por qué el lado izquierdo del cerebro puede llegar a ser dominante sobre el derecho. Sin embargo, si por alguna razón esta área del lado izquierdo se daña o se elimina en la primera infancia, el lado opuesto del cerebro generalmente desarrollará características dominantes.

La siguiente teoría puede explicar la capacidad de un hemisferio para dominar el otro hemisferio. La atención de la "mente" parece estar dirigida a un pensamiento principal a la vez. Presumiblemente, debido a que el lóbulo temporal posterior izquierdo al nacer suele ser un poco más grande que el lóbulo derecho, el lado izquierdo normalmente comienza a usarse en mayor medida que el lado derecho. A partir de entonces, debido a la tendencia a dirigir la atención a la región mejor desarrollada, la tasa de aprendizaje en el hemisferio cerebral que gana el primer comienzo aumenta rápidamente, mientras que en el lado opuesto, menos utilizado, el aprendizaje permanece menos desarrollado. Por lo tanto, el lado izquierdo normalmente se vuelve dominante sobre el lado derecho.

En aproximadamente el 95% de todas las personas, el lóbulo temporal izquierdo y la circunvolución angular se vuelven dominantes, y en el 5% restante, ambos lados se desarrollan simultáneamente para tener una función dual o, más raramente, el lado derecho solo se vuelve altamente desarrollado, con dominio completo. .

Como se analiza más adelante en este capítulo, el área del habla premotora (área de Broca), ubicada muy lateralmente en el lóbulo frontal intermedio, también casi siempre es dominante en el lado izquierdo del cerebro. Esta área del habla es responsable de la formación de palabras al excitar simultáneamente los músculos laríngeos, respiratorios y de la boca.

Las áreas motoras para el control de las manos también son dominantes en el lado izquierdo del cerebro en aproximadamente el 90% de las personas, lo que provoca que la mayoría de las personas sean diestras.

Aunque las áreas interpretativas del lóbulo temporal y la circunvolución angular, así como muchas de las áreas motoras, suelen estar muy desarrolladas solo en el hemisferio izquierdo, estas áreas reciben información sensorial de ambos hemisferios y también son capaces de controlar las actividades motoras en ambos hemisferios. Para ello, utilizan principalmente vías de fibra en el *Cuerpo calloso* para la comunicación entre los dos hemisferios. Esta organización unitaria de alimentación cruzada evita la interferencia entre los dos lados del cerebro; tal interferencia podría causar estragos tanto en los pensamientos mentales como en las respuestas motoras.

Papel del lenguaje en la función del área de Wernicke y en las funciones intelectuales

Una parte importante de nuestra experiencia sensorial se convierte en su lenguaje equivalente antes de ser almacenada en las áreas de memoria del cerebro y antes de ser procesada para otros propósitos intelectuales. Por ejemplo, cuando leemos un libro, no almacenamos las imágenes visuales de las palabras impresas, sino que almacenamos las palabras en sí mismas o sus pensamientos transmitidos, a menudo en forma de lenguaje.

El área sensorial del hemisferio dominante para la interpretación del lenguaje es el área de Wernicke, y esta área está estrechamente asociada con las áreas auditivas primarias y secundarias del lóbulo temporal. Esta estrecha relación probablemente se deba al hecho de que la primera introducción al lenguaje es a través del oído. Más adelante en la vida, cuando se desarrolla la percepción visual del lenguaje a través del medio de la lectura, la información visual transmitida por las palabras escritas es presumiblemente canalizada a través de la circunvolución angular, un área de asociación visual, hacia el área de interpretación del lenguaje de Wernicke ya desarrollada del lóbulo temporal dominante. .

FUNCIONES DE LA CORTEZA PARIETO-OCCIPITOTEMPORAL EN EL HEMISFERIO NO DOMINANTE

Cuando se destruye el área de Wernicke en el hemisferio dominante de una persona adulta, la persona normalmente pierde casi todas las funciones intelectuales asociadas con el lenguaje o el simbolismo verbal, como la capacidad de leer, la capacidad de realizar operaciones matemáticas e incluso la capacidad de pensar detenidamente. problemas lógicos. Se conservan muchos otros tipos de capacidades interpretativas, algunas de las cuales utilizan las regiones del lóbulo temporal y la circunvolución angular del hemisferio opuesto.

Los estudios psicológicos en pacientes con daño en el hemisferio no dominante han sugerido que este hemisferio puede ser especialmente importante para comprender e interpretar la música, las experiencias visuales no verbales (especialmente los patrones visuales), las relaciones espaciales entre la persona y su entorno, el significado del "lenguaje corporal". y entonaciones de las voces de las personas, y probablemente muchas experiencias somáticas relacionadas con el uso de las extremidades y las manos. Por lo tanto, aunque hablamos del hemisferio "dominante", este dominio es principalmente para funciones intelectuales basadas en el lenguaje; el llamado hemisferio no dominante en realidad podría ser dominante para algunos otros tipos de inteligencia.

FUNCIONES INTELECTUALES (“EJECUTIVAS”) SUPERIORES DE LAS ÁREAS DE ASOCIACIÓN PREFRONTAL

Durante años se ha enseñado que la corteza prefrontal es el lugar del “intelecto superior” en el ser humano, principalmente porque la principal diferencia entre el cerebro de los monos y el de los seres humanos es la gran prominencia de las áreas prefrontales humanas. Sin embargo, los esfuerzos por demostrar que la corteza prefrontal es más importante en funciones intelectuales superiores que otras partes del cerebro no han tenido éxito. De hecho, la destrucción del área de comprensión del lenguaje en el lóbulo temporal superior posterior (área de Wernicke) y la región de giro angular adyacente en el hemisferio dominante causa mucho más daño al intelecto que la destrucción de las áreas prefrontales.

Sin embargo, las áreas prefrontales tienen funciones intelectuales propias menos definibles pero importantes. Los pacientes con daño en la corteza prefrontal pueden tener funciones motoras normales e incluso pueden tener un desempeño normal en algunas pruebas de inteligencia. Sin embargo, no pueden funcionar eficazmente en la vida diaria normal. Estas funciones se pueden explicar describiendo lo que les sucede a los pacientes en los que las áreas prefrontales se han dañado, de la siguiente manera.

Hace varias décadas, antes del advenimiento de los medicamentos modernos para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, se descubrió que algunos pacientes podían recibir un alivio significativo de la depresión psicótica severa al cortar las conexiones neuronales entre las áreas prefrontales del cerebro y el resto del cerebro mediante un procedimiento llamado *lobotomía prefrontal.* Este procedimiento se realizó insertando un cuchillo sin filo de hoja delgada a través de una pequeña abertura en el cráneo frontal lateral a cada lado de la cabeza y cortando el cerebro en el borde posterior de los lóbulos prefrontales de arriba a abajo. Los estudios posteriores en estos pacientes mostraron los siguientes cambios mentales:

1. Los pacientes perdieron la capacidad de resolver problemas complejos.
2. Se volvieron incapaces de encadenar tareas secuenciales para alcanzar metas complejas.
3. Se volvieron incapaces de aprender a realizar varias tareas paralelas al mismo tiempo.
4. Su nivel de agresividad disminuyó, a veces notablemente, y con frecuencia perdieron la ambición.
5. Sus respuestas sociales eran a menudo inapropiadas para la ocasión, a menudo incluían la pérdida de la moral y poca reticencia en relación con la actividad sexual y la excreción.
6. Los pacientes aún podían hablar y comprender el lenguaje, pero eran incapaces de llevar a cabo largas líneas de pensamiento, y sus estados de ánimo cambiaban rápidamente de la dulzura a la rabia, de la euforia a la locura.
7. Los pacientes también podían seguir realizando la mayoría de los patrones habituales de función motora que habían realizado a lo largo de su vida, pero a menudo sin un

propósito. A partir de esta información, intentemos reconstruir una comprensión coherente de la función de las áreas de asociación prefrontal.

Disminución de la agresividad y respuestas sociales inapropiadas. La disminución de la agresividad y las respuestas sociales inapropiadas probablemente sean el resultado de la pérdida de las partes ventrales de los lóbulos frontales en la parte inferior del cerebro. Como se explicó anteriormente y como se muestra en **Figuras 58-4** y **58-5**, esta área es parte de la corteza de asociación límbica más que de la corteza de asociación prefrontal. Esta área límbica ayuda a controlar la conducta, que se analiza en detalle en Capítulo 59.

Incapacidad para progresar hacia las metas o llevar a cabo pensamientos secuenciales. Aprendimos anteriormente en este capítulo que las áreas de asociación prefrontal tienen la capacidad de obtener información de áreas extensas del cerebro y usar esta información para lograr patrones de pensamiento más profundos para alcanzar metas.

Aunque las personas sin corteza prefrontal todavía pueden pensar, muestran poco pensamiento concertado en secuencia lógica durante más de unos pocos segundos o un minuto como máximo. Por lo tanto, las personas sin cortezas prefrontales son*se distraen fácilmente de su tema central de pensamiento,* mientras que las personas con cortezas prefrontales funcionales pueden esforzarse por alcanzar sus objetivos de pensamiento, independientemente de las distracciones.

Elaboración del pensamiento, pronóstico y desempeño de funciones intelectuales superiores por las áreas prefrontales: concepto de "memoria de trabajo".

Otra función que se ha atribuido a las áreas prefrontales es *elaboración del pensamiento,* lo que significa simplemente un aumento en la profundidad y abstracción de los diferentes pensamientos reunidos a partir de múltiples fuentes de información. Las pruebas psicológicas han demostrado que los animales inferiores lobectomizados prefrontales a los que se les presentan bits sucesivos de información sensorial no logran realizar un seguimiento de estos bits, incluso en la memoria temporal, probablemente porque se distraen con tanta facilidad que no pueden retener los pensamientos el tiempo suficiente para que tenga lugar el almacenamiento de la memoria.

Esta capacidad de las áreas prefrontales para realizar un seguimiento de muchos bits de información simultáneamente y provocar el recuerdo de esta información instantáneamente, ya que es necesaria para pensamientos posteriores, se denomina "memoria de trabajo del cerebro", lo que puede explicar las muchas funciones del cerebro que tenemos. asociarse con una inteligencia superior. De hecho, los estudios han demostrado que las áreas prefrontales se dividen en segmentos separados para almacenar diferentes tipos de memoria temporal, como un área para almacenar la forma y la forma de un objeto o una parte del cuerpo y otra para almacenar el movimiento.

Al combinar todos estos bits temporales de memoria de trabajo, tenemos la capacidad de hacer lo siguiente: (1) pronosticar; (2) planificar para el futuro; (3) retrasar la acción en respuesta a las señales sensoriales entrantes de modo que la información sensorial pueda sopesarse hasta que se decida el mejor curso de respuesta; (4) considerar las consecuencias de las acciones motoras antes de realizarlas; (5) resolver problemas matemáticos, legales o filosóficos complicados; (6) correlacionar todas las vías de información en el diagnóstico de enfermedades raras; y (7) controlar nuestras actividades de acuerdo con las leyes morales.

Función del cerebro en la comunicación: entrada y salida del lenguaje

Debido a que las pruebas neurológicas pueden evaluar fácilmente la capacidad de una persona para comunicarse con otras, sabemos más sobre los sistemas sensoriales y motores relacionados con la comunicación que sobre cualquier otro segmento de la función de la corteza cerebral. Por lo tanto, con la ayuda de mapas anatómicos de vías neurales en**Figura 58-8.**, repasaremos la función de la corteza en la comunicación. A partir de este examen, se verá inmediatamente cómo los principios del análisis sensorial y el control motor se aplican a este arte.

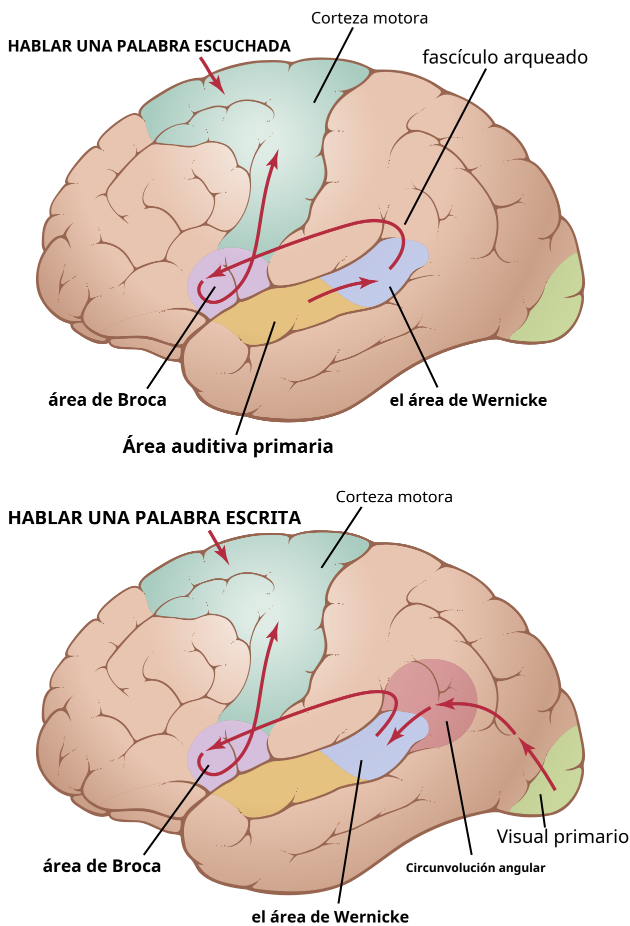


Figura 58-8.. Vías cerebrales para (*cima*) percibir una palabra escuchada y luego decir la misma palabra y (*fondo*) percibir una palabra escrita y luego pronunciar la misma palabra. *(Modificado de Geschwind N: Especializaciones del cerebro humano. Sci Am 241: 180, 1979.)*

La comunicación tiene dos aspectos: el *sensorial* (entrada de lenguaje), involucrando los oídos y los ojos, y el *motor* (salida del lenguaje), que involucra la vocalización y su control.

Aspectos sensoriales de la comunicación

Anteriormente en el capítulo señalamos que la destrucción de porciones del *auditivo* o *áreas de asociación visual* de la corteza puede resultar en la incapacidad de comprender la palabra hablada o escrita. Estos efectos se denominan, respectivamente, *afasia auditiva receptiva* y *afasia receptiva visual* o, más comúnmente, *sordera de palabras* y *ceguera de palabras* (también llamado *alexia*).

Afasia de Wernicke y afasia global. Algunas personas son capaces de comprender la palabra hablada o la palabra escrita, pero son *incapaz de interpretar el pensamiento* que se expresa. Esta condición se produce con mayor frecuencia cuando *el área de Wernicke* en el *circunvolución temporal superior posterior en el hemisferio dominante* está dañado o destruido. Por lo tanto, este tipo de afasia se llama *Afasia de Wernicke.*

Cuando la lesión en el área de Wernicke está muy extendida y se extiende (1) hacia atrás en la región de la circunvolución angular, (2) hacia abajo en las áreas inferiores del lóbulo temporal y (3) hacia arriba en el borde superior de la fisura de Silvio, la persona es Es probable que esté casi totalmente demente por la comprensión del lenguaje o la comunicación y, por lo tanto, se dice que tiene *afasia global.*

Aspectos motores de la comunicación

El proceso del habla implica dos etapas principales de la actividad mental: (1) formación en la mente de los pensamientos que se van a expresar, así como la elección de las palabras que se van a utilizar; y luego (2) el control motor de la vocalización y el acto mismo de vocalización.

La formación de pensamientos e incluso la mayoría de las elecciones de palabras son función de las áreas de asociación sensorial del cerebro. Nuevamente, es el área de Wernicke en la parte posterior de la circunvolución temporal superior la más importante para esta habilidad. Por lo tanto, una persona con afasia de Wernicke o afasia global es incapaz de formular los pensamientos que se van a comunicar. O, si la lesión es menos severa, la persona puede ser capaz de formular los pensamientos pero incapaz de juntar secuencias apropiadas de palabras para expresar el pensamiento. La persona a veces incluso habla con fluidez las palabras, pero las palabras se confunden.

La pérdida del área de Broca causa afasia motora. Algunas veces una persona es capaz de decidir lo que quiere decir, pero no puede hacer que el sistema vocal emita palabras en lugar de ruidos. Este efecto, llamado *afasia motora,* resulta del daño a *El área del habla de Broca,* que se encuentra en el *prefrontal* y *premotor* regiones faciales de la corteza cerebral: aproximadamente el 95% del tiempo en el hemisferio izquierdo, como se muestra en **Figuras 58-5** y **58-8**. los *patrones motores expertos* para el control de la laringe, los labios, la boca, el sistema respiratorio y otros músculos accesorios del habla se inician desde esta área.

Articulación. Finalmente, tenemos el acto de articulación, que significa los movimientos musculares de la boca, lengua, laringe, cuerdas vocales, etc., que son responsables de las entonaciones, tiempos y cambios rápidos en las intensidades de los sonidos secuenciales. los *regiones faciales y laríngeas de la corteza motora* activar estos músculos, y el *cerebelo, ganglios basales,* y *corteza sensorial* todos ayudan a controlar las secuencias e intensidades de las contracciones musculares, haciendo un uso generoso de los mecanismos de retroalimentación de los ganglios basales y cerebelosos descritos en los capítulos 56 y 57. La destrucción de cualquiera de estas regiones puede causar una incapacidad total o parcial para hablar con claridad.

Resumen

Figura 58-8. muestra dos vías principales de comunicación. La mitad superior de la figura muestra el camino involucrado en escuchar y hablar. Esta secuencia es la siguiente: (1) recepción en el área auditiva primaria de las señales sonoras que codifican las palabras; (2) interpretación de las palabras en el área de Wernicke; (3) determinación, también en el área de Wernicke, de los pensamientos y las palabras a pronunciar; (4) transmisión de señales del área de Wernicke al área de Broca a través del *fascículo arqueado;* (5) activación de los programas de motricidad especializada en el área de Broca para el control de la formación de palabras; y (6) transmisión de señales apropiadas a la corteza motora para controlar los músculos del habla.

La parte inferior de la figura ilustra los pasos comparables al leer y luego hablar en respuesta. El área receptiva inicial para las palabras está en el área visual primaria en lugar de en el área auditiva primaria. La información luego pasa por las primeras etapas de interpretación en el *región de giro angular* y finalmente alcanza su máximo nivel de reconocimiento en el área de Wernicke. A partir de ahí, la secuencia es la misma que para hablar en respuesta a la palabra hablada.

EL CORPUS CALLOSUM Y LA COMISIÓN ANTERIOR TRANSFEREN PENSAMIENTOS, MEMORIAS, ENTRENAMIENTO Y OTRA INFORMACIÓN ENTRE LOS DOS HEMISFEROS CEREBRALES

Fibras en el *Cuerpo calloso* proporcionan abundantes conexiones neurales bidireccionales entre la mayoría de las áreas corticales de los dos hemisferios cerebrales, excepto las porciones anteriores de los lóbulos temporales; estas áreas temporales, incluyendo especialmente el*amígdala,* están interconectados por fibras que pasan a través del *comisura anterior.*

Una de las funciones del cuerpo calloso y la comisura anterior es hacer que la información almacenada en la corteza de un hemisferio esté disponible para las áreas corticales correspondientes del hemisferio opuesto. Los siguientes ejemplos importantes ilustran dicha cooperación entre los dos hemisferios.

1. Cortar el cuerpo calloso bloquea la transferencia de información desde el área de Wernicke del hemisferio dominante a la corteza motora en el lado opuesto del cerebro. Por tanto, las funciones intelectuales del área de Wernicke, ubicada en el hemisferio izquierdo, pierden el control sobre la corteza motora derecha que inicia las funciones motoras voluntarias de la mano y el brazo izquierdos, aunque los movimientos subconscientes habituales de la mano y el brazo izquierdos son normales.
2. Cortar el cuerpo calloso evita la transferencia de información somática y visual desde el hemisferio derecho al área de Wernicke en el hemisferio dominante izquierdo. Por lo tanto, la información somática y visual del lado izquierdo del cuerpo con frecuencia no llega a esta área interpretativa general del cerebro y, por lo tanto, no se puede utilizar para la toma de decisiones.
3. Finalmente, las personas cuyo cuerpo calloso está completamente seccionado tienen dos porciones conscientes separadas del cerebro. Por ejemplo, en un adolescente con un cuerpo calloso seccionado, solo la mitad izquierda de su cerebro podía entender tanto la palabra escrita como la hablada porque el lado izquierdo era el hemisferio dominante. Por el contrario, el lado derecho del cerebro podía entender la palabra escrita pero no la hablada. Además, la corteza derecha podría provocar una respuesta de acción motora a la palabra escrita sin que la corteza izquierda supiera nunca por qué se realizó la respuesta. El efecto fue bastante diferente cuando se evocó una respuesta emocional en el lado derecho del cerebro: en este caso, también se produjo una respuesta emocional subconsciente en el lado izquierdo del cerebro. Sin duda, esta respuesta se produjo porque las áreas de los dos lados del cerebro para las emociones, las cortezas temporales anteriores y las áreas adyacentes, todavía se comunicaban entre sí a través de la comisura anterior que no estaba seccionada. Por ejemplo, cuando se escribió el comando "besar" para que la mitad derecha de su cerebro lo viera, el niño de inmediato y con toda la emoción dijo: "¡De ninguna manera!" Esta

   La respuesta requería la función del área de Wernicke y las áreas motoras para el habla en el hemisferio izquierdo porque estas áreas del lado izquierdo eran necesarias para pronunciar las palabras "¡De ninguna manera!" Sin embargo, cuando se le preguntó por qué dijo esto, el niño no pudo explicarlo.

Por lo tanto, las dos mitades del cerebro tienen capacidades independientes para la conciencia, el almacenamiento de la memoria, la comunicación y el control de las actividades motoras. El cuerpo calloso es necesario para que los dos lados funcionen de manera cooperativa en el nivel subconsciente superficial, y la comisura anterior desempeña un papel adicional importante en la unificación de las respuestas emocionales de los dos lados del cerebro.

PENSAMIENTOS, CONCIENCIA Y MEMORIA

Nuestro problema más difícil al discutir la conciencia, los pensamientos, la memoria y el aprendizaje es que no conocemos los mecanismos neuronales de un pensamiento y sabemos poco sobre los mecanismos de la memoria. Sabemos que la destrucción de grandes porciones de la corteza cerebral no impide que una persona tenga pensamientos, pero sí reduce la *profundidad* de los pensamientos y también el *la licenciatura* de conciencia del entorno.

Ciertamente, cada pensamiento implica señales simultáneas en muchas porciones de la corteza cerebral, el tálamo, el sistema límbico y la formación reticular del tronco encefálico. Algunos pensamientos básicos probablemente dependan casi por completo de los centros inferiores; la idea del dolor es probablemente un buen ejemplo porque la estimulación eléctrica de la corteza humana rara vez provoca algo más que un dolor leve, mientras que la estimulación de ciertas áreas del hipotálamo, la amígdala y el mesencéfalo puede causar un dolor insoportable. Por el contrario, un tipo de patrón de pensamiento que requiere una gran participación de la corteza cerebral es el de la visión, porque la pérdida de la corteza visual provoca una incapacidad total para percibir la forma visual o el color.

Podríamos formular una definición provisional de un pensamiento en términos de actividad neuronal como sigue. Un pensamiento es el resultado de un "patrón" de estimulación de muchas partes del sistema nervioso al mismo tiempo, probablemente involucrando de manera más importante la corteza cerebral, el tálamo, el sistema límbico y la formación reticular superior del tronco encefálico. Esta teoría se llama*teoría holística* de pensamientos y, en términos simplistas, significa que el todo es mayor que la suma de sus partes. Se cree que las áreas estimuladas del sistema límbico, el tálamo y la formación reticular determinan la naturaleza general del pensamiento, dándole cualidades tales como placer, disgusto, dolor, comodidad, modalidades crudas de sensación, localización en áreas burdas del cuerpo, y otras características generales. Sin embargo, áreas estimuladas específicas de la corteza cerebral determinan características discretas del pensamiento, como (1) la localización específica de sensaciones en la superficie del cuerpo y de los objetos en los campos de visión, (2) la sensación de la textura de la seda. , (3) reconocimiento visual del patrón rectangular de

una pared de bloques de hormigón y (4) otras características individuales que entran en la conciencia general de uno de un instante particular. *Conciencia* tal vez pueda describirse como nuestro flujo continuo de conciencia de nuestro entorno o de nuestros pensamientos secuenciales.

MEMORIA: PAPELES DE LA FACILITACIÓN SINÁPTICA Y LA INHIBICIÓN SINÁPTICA

Los recuerdos se almacenan en el cerebro cambiando la sensibilidad básica de la transmisión sináptica entre neuronas como resultado de la actividad neuronal previa. Las vías nuevas o facilitadas se denominan*huellas de memoria.* Son importantes porque una vez que se establecen los rastros, la mente pensante puede activarlos selectivamente para reproducir los recuerdos.

Los experimentos en animales inferiores han demostrado que los rastros de memoria pueden ocurrir en todos los niveles del sistema nervioso. Incluso los reflejos de la médula espinal pueden cambiar al menos levemente en respuesta a la activación repetitiva de la médula, y estos cambios reflejos son parte del proceso de memoria. Además, los recuerdos a largo plazo son el resultado de un cambio en la conducción sináptica en los centros cerebrales inferiores. Sin embargo, la mayor parte de la memoria que asociamos con los procesos intelectuales se basa en rastros de memoria en la corteza cerebral.

Memoria positiva y negativa: "sensibilización" o "habituación" de la transmisión sináptica. Aunque a menudo pensamos en los recuerdos como *positivo* recuerdos de pensamientos o experiencias anteriores, probablemente la mayor parte de nuestros recuerdos es *negativo,* no positivo. Es decir, nuestro cerebro está inundado de información sensorial de todos nuestros sentidos. Si nuestras mentes intentaran recordar toda esta información, la capacidad de memoria del cerebro se superaría rápidamente. Afortunadamente, el cerebro tiene la capacidad de ignorar información que no tiene importancia. Esta capacidad resulta de*inhibición* de las vías sinápticas para este tipo de información; el efecto resultante se llama*habituación,* que es un tipo de *negativo* memoria.

Por el contrario, para la información entrante que causa consecuencias importantes como dolor o placer, el cerebro tiene una capacidad automática diferente para mejorar y almacenar los rastros de la memoria, que es *positivo* memoria. Resulta de*facilitación* de las vías sinápticas, y el proceso se llama *sensibilización de la memoria*. Como discutiremos más adelante, áreas especiales en las regiones límbicas basales del cerebro determinan si la información es importante o no importante y toman la decisión subconsciente sobre si almacenar el pensamiento como un *sensibilizado* rastro de memoria o para suprimirlo.

Clasificación de recuerdos. Sabemos que algunos recuerdos duran solo unos segundos, mientras que otros duran horas, días, meses o años. Con el fin de discutir este tipo de recuerdos, podemos utilizar una clasificación común que divide los recuerdos en lo siguiente: (1) *memoria de corto plazo,* que incluye recuerdos que duran segundos o como máximo minutos a menos que se conviertan en recuerdos a más largo plazo; (2) *memorias intermedias a largo plazo,* que duran de días a semanas pero luego se desvanecen; y (3)*memoria a largo plazo,* que, una vez almacenado, puede recuperarse hasta años o incluso toda la vida después.

Además de esta clasificación general de recuerdos, también discutimos anteriormente (en relación con los lóbulos prefrontales) otro tipo de memoria, llamada "memoria de trabajo", que incluye principalmente la memoria a corto plazo que se usa durante el curso del razonamiento intelectual pero que es termina a medida que se resuelve cada etapa del problema.

Los recuerdos se clasifican con frecuencia según el tipo de información que se almacena. Una de estas clasificaciones divide la memoria en*memoria declarativa* y *memoria de habilidades,* como sigue:

1. *Memoria declarativa* básicamente significa memoria de los diversos detalles de un pensamiento integrado, como el recuerdo de una experiencia importante que incluye el recuerdo de lo siguiente: (1) el entorno; (2) relaciones temporales, (3) causas de la experiencia; (4) significado de la experiencia; y (5) las deducciones que quedaron en la mente de la persona.
2. *Habilidad de memoria* se asocia con frecuencia con las actividades motoras del cuerpo de la persona, como todas las habilidades desarrolladas para golpear una pelota de tenis, incluidas las memorias automáticas para (1) ver la pelota, (2) calcular la relación y la velocidad de la pelota con la raqueta, y (3) deducir rápidamente los movimientos del cuerpo, los brazos y la raqueta necesarios para golpear la pelota como se desee, con todas estas habilidades activadas instantáneamente según el aprendizaje previo del juego, y luego pasar al siguiente golpe del juego. juego olvidando los detalles del golpe anterior.

MEMORIA DE CORTO PLAZO

La memoria a corto plazo está tipificada por la memoria de uno de 7 a 10 números en un número de teléfono (o de 7 a 10 otros datos discretos) durante unos segundos a unos minutos a la vez, pero que dura solo mientras la persona continúe pensando en los números. o hechos.

Muchos fisiólogos han sugerido que esta memoria a corto plazo es causada por la actividad neuronal continua resultante de las señales nerviosas que viajan alrededor y alrededor de un rastro de memoria temporal en un *circuito de neuronas reverberantes.*
Aún no ha sido posible probar esta teoría. Otra posible explicación de la memoria a corto plazo es*facilitación o inhibición presináptica*, que se produce en las sinapsis que se encuentran en las fibrillas nerviosas terminales inmediatamente antes de que estas fibrillas hagan sinapsis con una neurona posterior. Los neurotransmisores secretados en tales terminales con frecuencia causan facilitación o inhibición que dura desde segundos hasta varios minutos. Los circuitos de este tipo pueden conducir a una memoria a corto plazo.

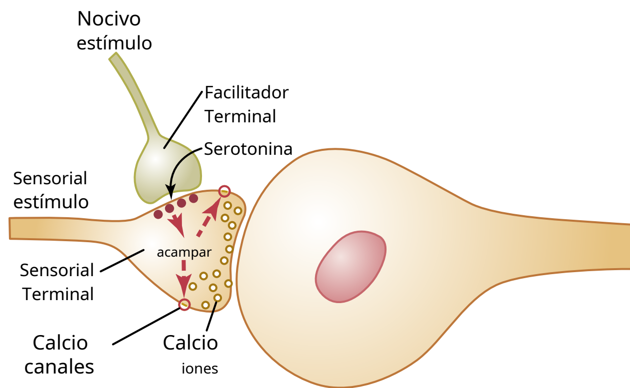


Figura 58-9.. Sistema de memoria que se ha descubierto en el caracol. *Aplysia.* AMPc, monofosfato de adenosina cíclico.

MEMORIA INTERMEDIA A LARGO PLAZO

Los recuerdos intermedios a largo plazo pueden durar muchos minutos o incluso semanas. Eventualmente se perderán a menos que los rastros de memoria se activen lo suficiente como para volverse más permanentes; entonces se clasifican como*recuerdos a largo plazo.* Los experimentos en animales han demostrado que los recuerdos de tipo intermedio a largo plazo pueden resultar de cambios químicos o físicos temporales, o ambos, ya sea en las terminales presinápticas de la sinapsis o en la membrana postsináptica de la sinapsis, cambios que pueden persistir durante unos minutos hasta varias semanas. . Estos mecanismos son tan importantes que merecen una descripción especial.

Memoria basada en cambios químicos en terminales presinápticas o membranas neuronales postsinápticas

Figura 58-9. muestra un mecanismo de la memoria estudiado especialmente por Eric Kandel y sus colegas que puede causar recuerdos que duran desde unos pocos minutos hasta 3 semanas en el caracol grande *Aplysia.* En **Figura 58-9.**, hay dos terminales sinápticas. Una terminal, que proviene de una neurona de entrada sensorial, termina directamente en la superficie de la neurona que se va a estimular y se llama*terminal sensorial.* La otra terminal, una *final presináptico* que se encuentra en la superficie del terminal sensorial, se llama el *terminal del facilitador.* Cuando el terminal sensorial se estimula repetidamente pero sin estimulación del terminal facilitador, la transmisión de la señal al principio es grande, pero se vuelve cada vez menos intensa con la estimulación repetida hasta que casi cesa la transmisión. Este fenomeno es*habituación,* como se explicó anteriormente. Es un tipo de*negativo* memoria que hace que el circuito neuronal pierda su respuesta a eventos repetidos que son insignificantes.

Por el contrario, si un estímulo nocivo excita el terminal facilitador al mismo tiempo que se estimula el terminal sensorial, en lugar de que la señal transmitida a la neurona postsináptica se debilite progresivamente, la facilidad de transmisión se vuelve cada vez más fuerte. Permanecerá fuerte durante minutos, horas, días o, con un entrenamiento más intenso, hasta aproximadamente 3 semanas incluso sin mayor estimulación del terminal facilitador. Por lo tanto, el estímulo nocivo hace que la vía de la memoria a través del terminal sensorial se convierta en*facilitado* durante días o semanas a partir de entonces. Es especialmente interesante que incluso después de que se haya producido la habituación, esta vía se puede convertir de nuevo en una vía facilitada con solo unos pocos estímulos nocivos.

Mecanismo molecular de la memoria intermedia

Mecanismo de habituación. A nivel molecular, el efecto de habituación en el terminal sensorial resulta del cierre progresivo de los canales de calcio a través de la membrana terminal, aunque la causa de este cierre de los canales de calcio no se conoce completamente. Sin embargo, cantidades mucho más pequeñas de lo normal de iones de calcio pueden difundirse en el terminal habituado y, por lo tanto, se libera mucho menos transmisor terminal sensorial porque la entrada de calcio es el principal estímulo para la liberación del transmisor (como se discutió enCapítulo 46).

Mecanismo de facilitación. En el caso de la facilitación, se cree que al menos parte del mecanismo molecular es el siguiente:

1. Estimulación de la terminal presináptica del facilitador en al mismo tiempo que se estimula el terminal sensorial provoca *serotonina* liberación en la sinapsis facilitadora en la superficie de la terminal sensorial.
2. La serotonina actúa sobre *receptores de serotonina* en el membrana terminal sensorial, y estos receptores activan la enzima *adenil ciclasa* dentro de la membrana. La adenil ciclasa luego causa la formación de *monofosfato de adenosina cíclico* (cAMP), también dentro de la terminal presináptica sensorial.
3. El cAMP activa un *proteína quinasa* que causa fosforilación de una proteína que forma parte de los canales de potasio en la membrana terminal sináptica sensorial; esto a su vez bloquea los canales de conductancia de potasio. El bloqueo puede durar desde minutos hasta varias semanas.
4. La falta de conductancia de potasio provoca una gran potencial de acción prolongado en la terminal sináptica porque el flujo de iones de potasio fuera de la terminal es necesario para una rápida recuperación del potencial de acción.
5. El potencial de acción prolongado provoca una activación prolongada de los canales de calcio, lo que permite que enormes cantidades de iones de calcio entren en la terminal sináptica sensorial. Estos iones de calcio provocan una liberación de transmisor muy aumentada por la sinapsis, lo que facilita notablemente la transmisión sináptica a la neurona subsiguiente.

Así, de forma muy indirecta, el efecto asociativo de estimular el terminal facilitador al mismo tiempo que se estimula el terminal sensorial provoca un aumento prolongado de la sensibilidad excitadora del terminal sensorial, lo que establece la huella de la memoria.

Estudios adicionales en el caracol *Aplysia* han sugerido todavía otro mecanismo de memoria sináptica. Estos estudios han demostrado que los estímulos de fuentes independientes que actúan sobre una sola neurona, en condiciones adecuadas, pueden provocar cambios a largo plazo en*propiedades de la membrana de la neurona postsináptica* en lugar de en la membrana neuronal presináptica, pero conduciendo esencialmente a los mismos efectos de memoria.

MEMORIA A LARGO PLAZO

No existe una demarcación obvia entre los tipos más prolongados de memoria intermedia a largo plazo y la verdadera memoria a largo plazo. La distinción es de grado. Sin embargo, generalmente se cree que la memoria a largo plazo es el resultado de*cambios estructurales,* en lugar de solo cambios químicos, en las sinapsis, y estos cambios mejoran o suprimen la conducción de la señal. Una vez más, recordemos los experimentos en animales primitivos (donde los sistemas nerviosos son mucho más fáciles de estudiar) que han ayudado enormemente a comprender los posibles mecanismos de la memoria a largo plazo.

Se producen cambios estructurales en las sinapsis durante el desarrollo de la memoria a largo plazo

Imágenes de microscopio electrónico tomadas de animales invertebrados han demostrado múltiples cambios estructurales físicos en muchas sinapsis durante el desarrollo de rastros de memoria a largo plazo. Los cambios estructurales no ocurrirán si se administra un fármaco que bloquee la síntesis de proteínas en la neurona presináptica, ni se desarrollará el rastro de memoria permanente. Por lo tanto, parece que el desarrollo de la verdadera memoria a largo plazo depende de la reestructuración física de las sinapsis de una manera que cambie su sensibilidad para transmitir señales nerviosas.

Se producen los siguientes cambios estructurales importantes:

1. Un aumento en los sitios de liberación de vesículas para la secreción de la sustancia transmisora.
2. Un aumento en el número de vesículas transmisoras liberadas.
3. Un aumento en el número de terminales presinápticas
4. Cambios en las estructuras de las espinas dendríticas que permiten la transmisión de señales más fuertes.

Por lo tanto, de varias formas diferentes, la capacidad estructural de las sinapsis para transmitir señales parece aumentar durante el establecimiento de verdaderas huellas de memoria a largo plazo.

El número de neuronas y sus conectividades a menudo cambian significativamente durante el aprendizaje

Durante las primeras semanas, meses y quizás incluso un año o más de vida, varias partes del cerebro producen muchas neuronas nuevas que envían numerosas ramas de axones para establecer conexiones con otras neuronas. Si los nuevos axones no se conectan con las neuronas, células musculares o glándulas adecuadas, los nuevos axones se degenerarán. en unas pocas semanas. Por tanto, el número de conexiones neuronales está determinado por*factores de crecimiento nervioso* liberado retrógradamente de las células estimuladas. Además, cuando se produce una conectividad insuficiente, la neurona completa que envía las ramas del axón podría eventualmente desaparecer.

Por lo tanto, poco después del nacimiento, el principio de "úselo o piérdalo" rige el número final de neuronas y sus conectividades en las respectivas partes del sistema nervioso humano. Este es un tipo de aprendizaje. Por ejemplo, si se cubre un ojo de un animal recién nacido durante muchas semanas después del nacimiento, las neuronas en franjas alternas de la corteza visual cerebral (neuronas normalmente conectadas al ojo cubierto) se degenerarán y el ojo cubierto permanecerá parcial o totalmente ciego. por el resto de la vida. Hasta hace poco, se creía que se lograba muy poco "aprendizaje" en seres humanos y animales adultos mediante la modificación del número de neuronas en los circuitos de memoria; sin embargo, investigaciones recientes sugieren que incluso los adultos usan este mecanismo al menos hasta cierto punto.

CONSOLIDACIÓN DE MEMORIA

Para que la memoria a corto plazo se convierta en memoria a largo plazo que pueda recordarse semanas o años después, debe “consolidarse”. Es decir, la memoria a corto plazo, si se activa repetidamente, iniciará cambios químicos, físicos y anatómicos en las sinapsis que son responsables del tipo de memoria a largo plazo. Este proceso requiere de 5 a 10 minutos para una consolidación mínima y 1 hora o más para una consolidación fuerte que requiere la síntesis de ARN mensajero y proteínas en las neuronas. Por ejemplo, si se produce una fuerte impresión sensorial en el cerebro, pero luego en un minuto más o menos es seguida por una convulsión cerebral inducida eléctricamente, la experiencia sensorial no se recordará. Asimismo, la conmoción cerebral, la aplicación repentina de anestesia general profunda,

La consolidación y el tiempo necesario para que se produzca probablemente se puedan explicar por el fenómeno del ensayo de la memoria a corto plazo, como se describe en la siguiente sección.

El ensayo mejora la transferencia de la memoria a corto plazo a la memoria a largo plazo. Los estudios han demostrado que ensayar la misma información una y otra vez en la mente acelera y potencia el grado de transferencia de la memoria a corto plazo a la memoria a largo plazo y, por lo tanto, acelera y mejora la consolidación. El cerebro tiene una tendencia natural a ensayar la información recién descubierta, especialmente la información recién descubierta que capta la atención de la mente. Por lo tanto, durante un período de tiempo, las características importantes de las experiencias sensoriales se vuelven cada vez más fijas en los almacenes de la memoria. Este fenómeno explica por qué una persona puede recordar pequeñas cantidades de información estudiada en profundidad mucho mejor que

grandes cantidades de información estudiadas sólo superficialmente. También explica por qué una persona que está bien despierta puede consolidar los recuerdos mucho mejor que una persona que está en un estado de fatiga mental.

Los nuevos recuerdos se codifican durante la consolidación. Una de las características más importantes de la consolidación es que se crean nuevos recuerdos. *codificado* en diferentes clases de información. Durante este proceso, se extraen tipos similares de información de los contenedores de almacenamiento de memoria y se utilizan para ayudar a procesar la nueva información. Lo nuevo y lo antiguo se comparan en busca de similitudes y diferencias, y parte del proceso de almacenamiento es almacenar la información sobre estas similitudes y diferencias, en lugar de almacenar la nueva información sin procesar. Así, durante la consolidación, los nuevos recuerdos no se almacenan aleatoriamente en el cerebro, sino que se almacenan en asociación directa con otros recuerdos del mismo tipo. Este proceso es necesario para que uno pueda "buscar" en la memoria almacenada en una fecha posterior para encontrar la información requerida.

Papel del hipocampo y otras regiones del cerebro en la memoria

Amnesia anterógrada: incapacidad para crear nuevos recuerdos declarativos a largo plazo después de las lesiones del hipocampo. El hipocampo es la porción más medial de la corteza del lóbulo temporal, donde se pliega primero medialmente debajo del cerebro y luego hacia arriba en la superficie interna inferior del ventrículo lateral. Los dos hipocampos se han eliminado para el tratamiento de la epilepsia en algunos pacientes. Este procedimiento no afecta seriamente la memoria de la persona para la información almacenada en el cerebro antes de la extracción del hipocampo. Sin embargo, después de la extracción, estas personas prácticamente no tienen capacidad para almacenar *tipos verbales y simbólicos* de recuerdos (tipos declarativos de memoria) en la memoria a largo plazo o incluso en la memoria intermedia que dura más de unos pocos minutos. Por tanto, estas personas son incapaces de crear nuevos recuerdos a largo plazo de ese tipo de información que es la base de la inteligencia. Esta condición se llama*Amnesia de antergrado*. Pero, ¿por qué son los

hipocampos tan importantes para ayudar al cerebro a almacenar nuevos recuerdos? La respuesta probable es que los hipocampos se encuentran entre las vías de salida más importantes de las áreas de "recompensa" y "castigo" del sistema límbico, como se explica en Capítulo 59. Los estímulos sensoriales o pensamientos que causan dolor o aversión excitan el límbico*centros de castigo,* y los estímulos que causan placer, felicidad o sensación de recompensa excitan el límbico *centros de recompensa.* Todos estos juntos proporcionan el estado de ánimo y las motivaciones de fondo de la persona. Entre estas motivaciones se encuentra el impulso del cerebro para recordar aquellas experiencias y pensamientos que son agradables o desagradables. Especialmente el hipocampo y, en menor grado, los núcleos medial dorsal del tálamo, otra estructura límbica, han demostrado ser especialmente importantes para tomar la decisión sobre cuáles de nuestros pensamientos son lo suficientemente importantes sobre la base de una recompensa o un castigo para ser dignos de memoria.

Amnesia retrógrada: incapacidad para recordar recuerdos del pasado después de lesiones tálmicas o hipocampales. Cuando ocurre la amnesia retrógrada, se pierde el acceso a la memoria de los eventos y la información aprendida antes de una lesión o enfermedad que causó la amnesia.

En algunas personas que tienen lesiones del hipocampo, se produce cierto grado de amnesia retrógrada junto con amnesia anterógrada, lo que sugiere que estos dos tipos de amnesia están al menos parcialmente relacionados y que las lesiones del hipocampo pueden causar ambos. Sin embargo, el daño en algunas áreas talámicas puede conducir específicamente a una amnesia retrógrada sin causar una amnesia anterógrada significativa. Una posible explicación de esto es que el tálamo puede jugar un papel en ayudar a la persona a "buscar" en los almacenes de la memoria y así "leer" los recuerdos. Es decir, el proceso de la memoria no solo requiere el almacenamiento de recuerdos, sino también la capacidad de buscar y encontrar el recuerdo en una fecha posterior. La posible función del tálamo en este proceso se analiza con más detalle enCapítulo 59.

Los hipocampos no son importantes en el aprendizaje reflexivo. Las personas con lesiones del hipocampo no suelen tener dificultades para aprender habilidades físicas que no impliquen verbalización o tipos de inteligencia simbólica. Por ejemplo, estas personas aún pueden aprender las habilidades físicas y manuales rápidas que se requieren en muchos tipos de deportes. Este tipo de aprendizaje se llama*aprendizaje de habilidades* o *aprendizaje reflexivo;* depende de repetir físicamente las tareas requeridas una y otra vez, en lugar de ensayar simbólicamente en la mente.

Bibliografía

Asok A, Leroy F, Rayman JB, Kandel ER: Mecanismos moleculares del rastro de la memoria. Trends Neurosci 42:14, 2019.

Constantinidis C, Klingberg T: La neurociencia de la capacidad y el entrenamiento de la memoria de trabajo. Nat Rev Neurosci 17: 438, 2016.

Duszkiewicz AJ, McNamara CG, Takeuchi T, Genzel L: Novedad y modulación dopaminérgica de la persistencia de la memoria: una historia de dos sistemas. Trends Neurosci 42: 102, 2019.

Eichenbaum H: Interacciones prefrontal-hipocampal en la memoria episódica. Nat Rev Neurosci 18: 547, 2017.

Fernández G, Morris RGM: Memoria, novedad y conocimiento previo. Trends Neurosci 41: 654, 2018.

Friederici AD: La base cerebral del procesamiento del lenguaje: de la estructura a la función. Physiol Rev 91: 1357, 2011.

Gazzaniga MS: El cerebro humano es en realidad dos cerebros, cada uno capaz de funciones mentales avanzadas. Cuando el cerebro se divide quirúrgicamente, es como si el cráneo contuviera dos esferas de conciencia separadas. Sci Am 217: 24, 1967.

Haggard P: Sentido de agencia en el cerebro humano. Nat Rev Neurosci 18: 196, 2017.

Holtmaat A, Caroni P: Fundamentos funcionales y estructurales de la formación de ensamblajes neuronales en el aprendizaje. Nat Neurosci 19: 1553, 2016.

Izquierdo I, Furini CR, Myskiw JC: Miedo a la memoria. Physiol Rev 96: 695, 2016. Joo HR, Frank LM: La onda aguda del hipocampo en la recuperación de la memoria para su uso y consolidación inmediatos. Nat Rev Neurosci 19: 744, 2018.

Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR: La biología molecular y de sistemas de la memoria. Celda 157: 163, 2014.

Koch C, Massimini M, Boly M, Tononi G: correlatos neurales de la conciencia: progreso y problemas. Nat Rev Neurosci 17: 307, 2016.

Mansouri FA, Koechlin E, Rosa MGP, Buckley MJ: Gestión de objetivos en competencia: un papel clave para la corteza frontopolar. Nat Rev Neurosci 18: 645, 2017.

Murray EA, Rudebeck PH: especializaciones para la toma de decisiones guiada por recompensas en la corteza prefrontal ventral de primates. Nat Rev Neurosci 19: 404, 2018.

Ólafsdóttir HF, Bush D, Barry C: El papel de la repetición del hipocampo en la memoria y la planificación. Curr Biol 28: R37-R50, 2018.

Ralph MA, Jefferies E, Patterson K, Rogers TT: Las bases neurales y computacionales de la cognición semántica. Nat Rev Neurosci 18:42, 2017.

Rasch B, Born J: Acerca del papel del sueño en la memoria. Physiol Rev 93: 681, 2013.

Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Rozzi S: Mecanismos corticales subyacentes a la organización de acciones dirigidas a objetivos y comprensión de la acción basada en neuronas espejo. Physiol Rev 94: 655, 2014.

Roelfsema PR, Holtmaat A: Control de la plasticidad sináptica en redes corticales profundas. Nat Rev Neurosci 19: 166, 2018.

Sreenivasan KK, D'Esposito M: El qué, dónde y cómo de la actividad de retraso. Nat Rev Neurosci 20: 466, 2019.

Tanji J, Hoshi E: Papel de la corteza prefrontal lateral en el control conductual ejecutivo. Physiol Rev 88:37, 2008.

Tonegawa S, Morrissey MD, Kitamura T: El papel de las células de engramas en la consolidación de la memoria de los sistemas. Nat Rev Neurosci 19: 485, 2018.

Tononi G, Boly M, Massimini M, Koch C: Teoría de la información integrada: de la conciencia a su sustrato físico. Nat Rev Neurosci 17: 450, 2016.

Volz LJ, Gazzaniga MS: Interacción aislada: 50 años de conocimientos de la investigación del cerebro dividido. Brain 140: 2051, 2017.



CAPÍTULO 5 9

El sistema límbico y el hipotálamo: mecanismos conductuales y motivacionales del cerebro

El control del comportamiento es una función de todo el sistema nervioso. Incluso el ciclo de vigilia y sueño discutido enCapítulo 60 es uno de nuestros patrones de comportamiento más importantes.

En este capítulo, nos ocupamos primero de los mecanismos que controlan los niveles de actividad en diferentes partes del cerebro. Luego discutimos las causas de los impulsos motivacionales, especialmente el control motivacional del proceso de aprendizaje y los sentimientos de placer y castigo. Estas funciones del sistema nervioso son realizadas principalmente por las regiones basales del cerebro, que en conjunto se denominan vagamente el*sistema límbico,* es decir, el sistema de "fronteras".

ACTIVAR: IMPULSAR LOS SISTEMAS CEREBRALES

Sin la transmisión continua de señales nerviosas desde la parte inferior del cerebro al cerebro, el cerebro se vuelve inútil. De hecho, la compresión severa del tronco encefálico en la unión entre el mesencéfalo y el cerebro, como a veces resulta de un tumor pineal, a menudo hace que la persona entre en un coma incesante que dura el resto de su vida.

Las señales nerviosas en el tronco encefálico activan el cerebro de dos maneras: (1) estimulando directamente un nivel de fondo de actividad neuronal en amplias áreas del cerebro y (2) activando sistemas neurohormonales que liberan neurotransmisores similares a hormonas facilitadores o inhibidores específicos en áreas seleccionadas del cerebro.

CONTROL DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL MEDIANTE SEÑALES EXCITATORIAS CONTINUAS DEL TALLO CEREBRAL

Área excitadora reticular del tallo cerebral: un impulsor de la actividad cerebral

Figura 59-1 muestra un sistema general para controlar el nivel de actividad del cerebro. El componente de conducción central de este sistema es un área excitadora ubicada en el*sustancia reticular de la protuberancia y el mesencéfalo*. Esta área también se llama*área facilitadora bulborreticular*. También discutimos esta área enCapítulo 56 porque es la misma área reticular del tronco encefálico la que transmite señales facilitadoras *hacia abajo a la médula espinal* para mantener el tono en los músculos antigravedad y para controlar los niveles de actividad de los reflejos de la médula espinal. Además de estas señales descendentes, esta área también envía una profusión de señales en dirección ascendente. La mayoría de estas señales van primero al tálamo, donde excitan un conjunto diferente de neuronas que transmiten señales nerviosas a todas las regiones de la corteza cerebral, así como a múltiples áreas subcorticales.

Las señales que pasan por el tálamo son de dos tipos. Un tipo son los potenciales de acción de transmisión rápida que excitan el cerebro durante solo unos pocos milisegundos. Estas señales se originan en grandes cuerpos de células neuronales que se encuentran a lo largo del área reticular del tronco encefálico. Sus terminaciones nerviosas liberan el neurotransmisor.*acetilcolina,* que sirve como un agente excitador que dura solo unos pocos milisegundos antes de ser destruido.

El segundo tipo de señal excitadora se origina en un gran número de pequeñas neuronas diseminadas por el área excitadora reticular del tronco encefálico. Nuevamente, la mayoría de estas señales pasan al tálamo, pero a través de pequeñas fibras de conducción lenta que hacen sinapsis principalmente en los núcleos intralaminares del tálamo y en los núcleos reticulares sobre la superficie del tálamo. A partir de aquí, se distribuyen pequeñas fibras adicionales por toda la corteza cerebral. El efecto excitador causado por este sistema de fibras puede acumularse progresivamente durante muchos segundos a un minuto o más, lo que sugiere que sus señales son especialmente importantes para controlar el nivel de excitabilidad de fondo a largo plazo del cerebro.

Excitación del área excitadora reticular por señales sensoriales periféricas. El nivel de actividad del área excitadora reticular en el tronco encefálico y, por lo tanto, el nivel de actividad de todo el cerebro, está determinado en gran medida por el número y tipo de señales sensoriales que ingresan al cerebro desde la periferia. Las señales de dolor, en particular, aumentan la actividad en esta área excitadora y, por lo tanto, excitan fuertemente al cerebro para que preste atención.

La importancia de las señales sensoriales en la activación del área excitadora se demuestra por el efecto de cortar el tronco encefálico por encima del punto donde el quinto nervio cerebral entra en la protuberancia. Estos nervios son los nervios más altos que ingresan al cerebro y transmiten una cantidad significativa de

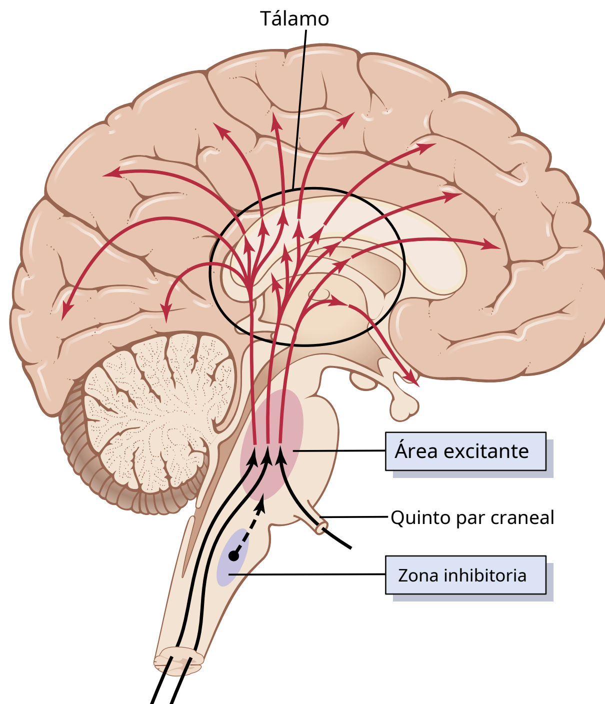


Figura 59-1 los *sistema excitador-activador* del cerebro. También se muestra un*zona inhibitoria* en la médula que puede inhibir o deprimir el sistema de activación.

señales somatosensoriales en el cerebro. Cuando todas estas señales sensoriales de entrada desaparecen, el nivel de actividad en el área excitadora del cerebro disminuye abruptamente y el cerebro pasa instantáneamente a un estado de actividad muy reducida, acercándose a un estado permanente de coma. Sin embargo, cuando se secciona el tronco encefálico*debajo* el quinto nervio, que deja mucha entrada de señales sensoriales de las regiones facial y oral, se evita el coma.

Aumento de la actividad del área excitadora causada por señales de retroalimentación que regresan de la corteza cerebral. Las señales excitatorias no solo pasan a la corteza cerebral desde el área excitadora bulborreticular del tallo cerebral, sino que las señales de retroalimentación también regresan desde la corteza cerebral a esta misma área. Por lo tanto, cada vez que la corteza cerebral se activa por procesos de pensamiento cerebral o por procesos motores, se envían señales desde la corteza al área excitadora del tallo cerebral, que a su vez envía aún más señales excitadoras a la corteza. Este proceso ayuda a mantener el nivel de excitación de la corteza cerebral o incluso a potenciarlo. Esto es un*retroalimentación positiva* mecanismo que permite que cualquier actividad inicial en la corteza cerebral apoye aún más actividad, lo que lleva a una mente "despierta".

El tálamo es un centro de distribución que controla la actividad en regiones específicas de la corteza. Como se señaló en Capítulo 58, casi todas las áreas de la corteza cerebral se conectan con su propia área altamente específica en el tálamo. Por lo tanto, la estimulación eléctrica de un punto específico en el tálamo generalmente activa su propia región pequeña específica de la corteza. Además, las señales reverberan regularmente entre el tálamo y la corteza cerebral, y el tálamo excita la corteza y la corteza y luego vuelve a excitar el tálamo a través de fibras de retorno. Se ha sugerido la activación de estas señales de reverberación de ida y vuelta para establecer recuerdos a largo plazo.

Aún no está claro si el tálamo también funciona para evocar recuerdos específicos de la corteza o para activar procesos de pensamiento específicos, pero el tálamo tiene circuitos neuronales apropiados para estos propósitos.

Un área inhibidora reticular está ubicada en el tallo cerebral inferior

Figura 59-1 muestra otra área que es importante en el control de la actividad cerebral: el reticular *área inhibitoria,* ubicado medial y ventralmente en la médula. EnCapítulo 56, aprendimos que esta área puede inhibir el área facilitadora reticular del tronco cerebral superior y, por lo tanto, disminuir la actividad en las porciones superiores del cerebro. Uno de los mecanismos de esta actividad es excitar*neuronas serotoninérgicas,* que a su vez segregan la neurohormona inhibitoria *serotonina* en puntos cruciales del cerebro; discutiremos este concepto con más detalle más adelante.

CONTROL NEUROHORMONAL DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL

Aparte del control directo de la actividad cerebral mediante la transmisión específica de señales nerviosas desde las áreas cerebrales inferiores a las regiones corticales del cerebro, a menudo se utiliza otro mecanismo fisiológico para controlar la actividad cerebral. Este mecanismo es segregar*excitador* o *agentes hormonales neurotransmisores inhibidores* en la sustancia del cerebro. Estas neurohormonas a menudo persisten durante minutos u horas y, por lo tanto, proporcionan largos períodos de control, en lugar de una activación o inhibición instantánea.

Figura 59-2. muestra tres sistemas neurohormonales que se han estudiado en detalle en el cerebro de rata: (1) un *sistema de noradrenalina,* (2) una *sistema de dopamina,* y (3) un *sistema de serotonina.* La noradrenalina suele funcionar como una hormona excitadora, mientras que la serotonina suele ser inhibidora y la dopamina excitadora en algunas áreas pero inhibidora en otras. Como era de esperar, estos tres sistemas tienen diferentes efectos sobre los niveles de excitabilidad en diferentes partes del cerebro. El sistema de noradrenalina se propaga a prácticamente todas las áreas del cerebro, mientras que los sistemas de serotonina y dopamina se dirigen mucho más a regiones cerebrales específicas: el sistema de dopamina principalmente hacia las regiones de los ganglios basales y el sistema de serotonina hacia las estructuras de la línea media.

Sistemas neurohormonales en el cerebro humano. Figura 59-3. muestra las áreas del tronco encefálico en el cerebro humano para activar cuatro sistemas neurohormonales, los mismos tres discutidos para la rata y otro, el *sistema de acetilcolina*. Algunas de las funciones específicas de estos sistemas son las siguientes.

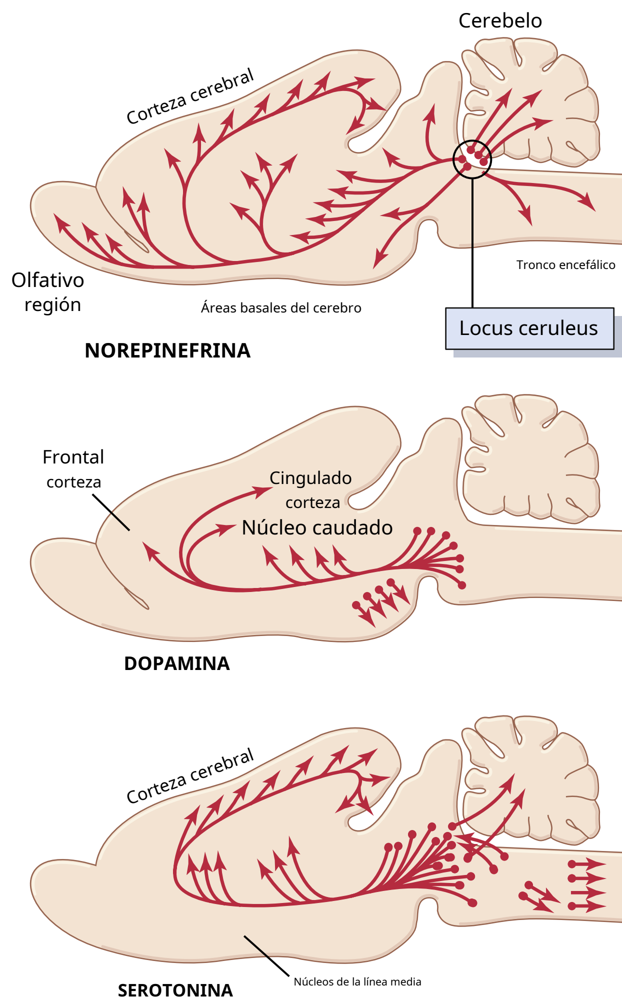


Figura 59-2. Tres sistemas neurohormonales que se han cartografiado en el cerebro de la rata: un *sistema de noradrenalina,* una dopamina *sistema,* y un *sistema de serotonina. (Modificado de Kandel ER, Schwartz JH [eds]: Principles of Neural Science, 2ª ed. Nueva York: Elsevier, 1985.)*

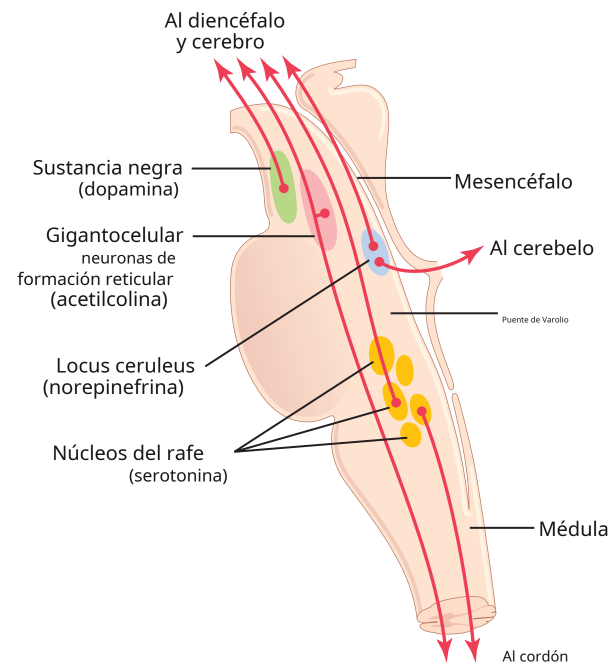


Figura 59-3. Múltiples centros en el tronco encefálico. Estas neuronas secretan diferentes sustancias transmisoras (especificadas entre paréntesis). Las neuronas envían señales de control hacia arriba en el diencéfalo y el cerebro y hacia abajo en la médula espinal.

1. *El locus ceruleus y el sistema de norepinefrina.* El locus ceruleus es un área pequeña ubicada bilateral y posteriormente en la unión entre la protuberancia y el mesencéfalo. Las fibras nerviosas de esta área se extienden por todo el cerebro, lo mismo que se muestra para la rata en el marco superior de**Figura 59-2.**, y segregan *norepinefrina.* La noradrenalina generalmente estimula al cerebro a aumentar la actividad. Sin embargo, tiene efectos inhibidores en algunas áreas del cerebro debido a los receptores inhibidores en ciertas sinapsis neuronales.Capítulo 60 describe cómo este sistema probablemente juega un papel importante en causar los sueños, lo que conduce a un tipo de sueño llamado sueño de movimientos oculares rápidos (REM).
2. *La sustancia negra y el sistema de la dopamina.* La sustancia negra se analiza enCapitulo 57 en relación con los ganglios basales. Se encuentra anteriormente en el mesencéfalo superior, y sus neuronas envían terminaciones nerviosas principalmente al núcleo caudado y al putamen del cerebro, donde secretan*dopamina.* Otras neuronas ubicadas en regiones adyacentes también secretan dopamina, pero envían sus terminaciones a zonas más ventrales. áreas del cerebro, especialmente en el hipotálamo y el sistema límbico. Se cree que la dopamina actúa como un transmisor inhibidor en los ganglios basales, pero en algunas otras áreas del cerebro es posiblemente excitadora. Además, recuerda de Capitulo 57 que la destrucción de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra es la causa básica de la enfermedad de Parkinson.
3. *Los núcleos del rafe y el sistema serotoninérgico.* En la línea media de la protuberancia y la médula hay varios núcleos delgados llamados *núcleos del rafe.* Muchas de las neuronas de estos núcleos secretan *serotonina.* Envían fibras al diencéfalo y algunas fibras a la corteza cerebral; otras fibras descienden hasta la médula espinal. La serotonina secretada en las terminaciones de las fibras del cordón tiene la capacidad de suprimir el dolor, que se discutió enCapítulo 49. Es casi seguro que la serotonina liberada en el diencéfalo y el cerebro desempeña un papel inhibidor esencial para ayudar a causar un sueño normal, como discutimos enCapítulo 60.
4. *Las neuronas gigantocelulares del área excitadora reticular y el sistema acetilcolina.* Anteriormente discutimos las neuronas gigantocelulares. *(células gigantes)* en el área excitadora reticular de la protuberancia y el mesencéfalo. Las fibras de estas células grandes se dividen inmediatamente en dos ramas, una que pasa hacia los niveles superiores del cerebro y la otra hacia abajo a través de los tractos reticuloespinales hacia la médula espinal. La neurohormona secretada en sus terminales es*acetilcolina.* En la mayoría de los lugares, la acetilcolina funciona como un neurotransmisor excitador. La activación de estas neuronas de acetilcolina conduce a un sistema nervioso muy despierto y excitado.

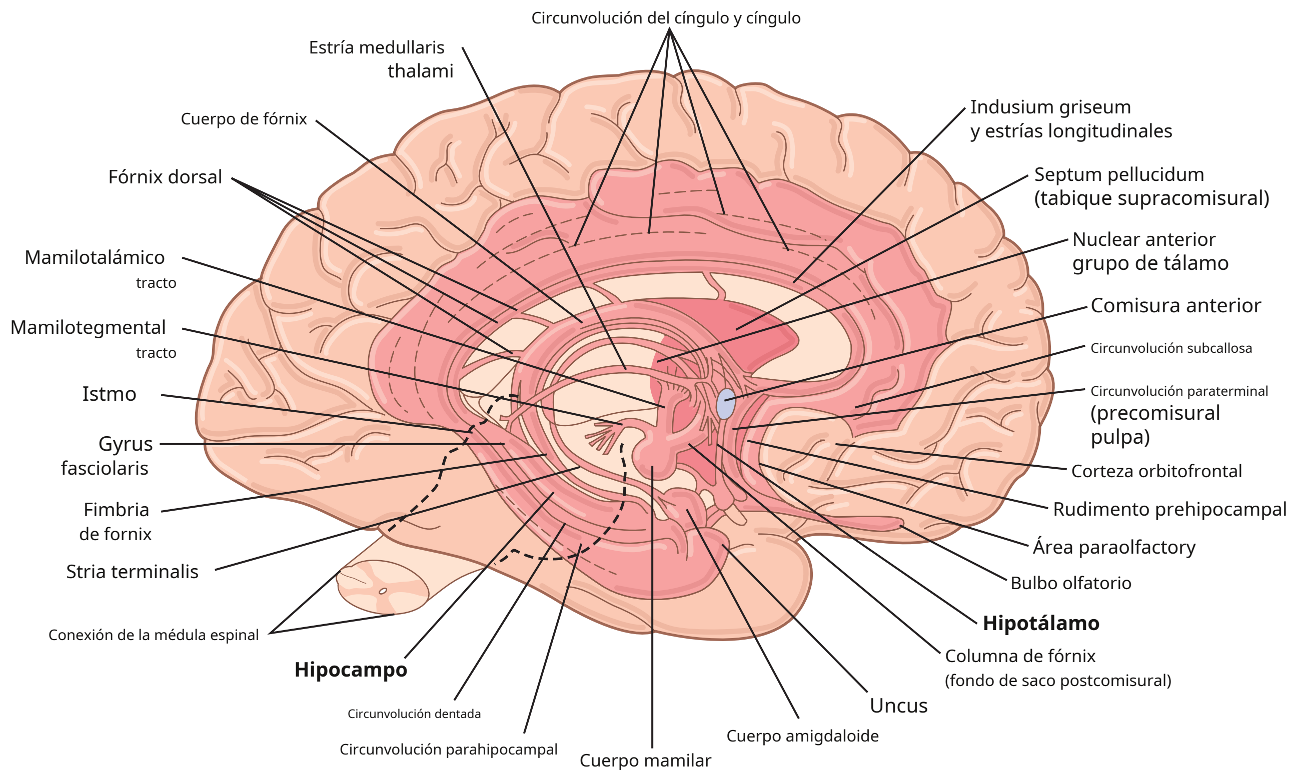


Figura 59-4. Anatomía del sistema límbico, que se muestra en el área de color rosa oscuro. *(Modificado de Warwick R, Williams PL: Gray's Anatomy, 35th ed. Londres: Longman Group Ltd, 1973.)*

Otros neurotransmisores y sustancias neurohormonales secretadas en el cerebro. Sin describir su función, la siguiente es una lista parcial de otras sustancias neurohormonales que funcionan en sinapsis específicas o por liberación en los fluidos del cerebro: encefalinas, ácido gamma-aminobutírico, glutamato, vasopresina, hormona adrenocorticotrópica, estimulante de los melanocitos α hormona (α-MSH), neuropéptido-Y (NPY), epinefrina, histamina, endorfinas, angiotensina II y neurotensina. Por lo tanto, existen múltiples sistemas neurohormonales en el cerebro, la activación de cada uno de los cuales juega su propio papel en el control de una calidad diferente de la función cerebral.

SISTEMA LÍMBICO

La palabra "límbico" significa "borde". Originalmente, el término "límbico" se usó para describir las estructuras fronterizas alrededor de las regiones basales del cerebro, pero a medida que hemos aprendido más sobre las funciones del sistema límbico, el término*sistema límbico* se ha expandido para referirse a todo el circuito neuronal que controla el comportamiento emocional y los impulsos motivacionales.

Una parte importante del sistema límbico es el *hipotálamo* con sus estructuras relacionadas. Además de sus funciones en el control del comportamiento, estas áreas controlan muchas condiciones internas del cuerpo, como la temperatura corporal, la osmolalidad de los fluidos corporales y los impulsos de comer y beber y controlar el peso corporal. Estas funciones internas son llamado colectivamente *funciones vegetativas* del cerebro, y su control está estrechamente relacionado con la conducta.

ANATOMÍA FUNCIONAL DEL SISTEMA LÍMBICO: POSICIÓN CLAVE DEL HIPOTÁLAMO

Figura 59-4. muestra las estructuras anatómicas del sistema límbico, demostrando que son un complejo interconectado de elementos basales del cerebro. Ubicado en medio de todas estas estructuras es el extremadamente pequeño*hipotálamo* que desde un punto de vista fisiológico es uno de los elementos centrales del sistema límbico. **Figura 59-5.** ilustra esquemáticamente esta posición clave del hipotálamo en el sistema límbico y muestra otras estructuras subcorticales del sistema límbico que lo rodean, incluida la *tabique, área paraolfactory, núcleo anterior del tálamo, porciones de los ganglios basales, hipocampo,* y *amígdala.*

Rodeando las áreas límbicas subcorticales está el *corteza límbica,* compuesto por un anillo de corteza cerebral a cada lado del cerebro— (1) comenzando en el *área orbitofrontal* en la superficie ventral de los lóbulos frontales, (2) extendiéndose hacia arriba en el *circunvolución subcallosa,* (3) luego sobre la parte superior del cuerpo calloso hacia la cara medial del hemisferio cerebral en el *circunvolución del cíngulo,* y finalmente (4) pasando por detrás del cuerpo calloso y hacia abajo sobre la superficie ventromedial del lóbulo temporal hasta el *circunvolución parahipocampal* y *uncus.*

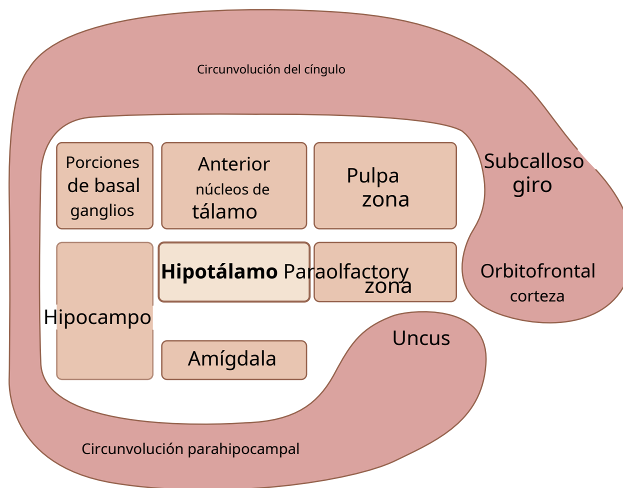


Figura 59-5. El sistema límbico, que muestra la posición clave del hipotálamo.

Por lo tanto, en las superficies medial y ventral de cada hemisferio cerebral hay un anillo de principalmente *paleocorteza* que rodea un grupo de estructuras profundas íntimamente asociadas con el comportamiento y las emociones en general. A su vez, este anillo de corteza límbica funciona como un enlace de asociación y comunicación bidireccional entre los*neocórtex* y las estructuras límbicas inferiores.

Muchas de las funciones conductuales provocadas por el hipotálamo y otras estructuras límbicas también están mediadas a través de los núcleos reticulares del tronco encefálico y sus núcleos asociados. Señalamos enCapítulo 56, así como anteriormente en este capítulo, la estimulación de la porción excitadora de esta formación reticular puede causar altos grados de excitabilidad cerebral mientras también aumenta la excitabilidad de gran parte de las sinapsis de la médula espinal. En Capítulo 61, vemos que la mayoría de las señales hipotalámicas para controlar el sistema nervioso autónomo también se transmiten a través de núcleos sinápticos ubicados en el tronco encefálico.

Una ruta importante de comunicación entre el sistema límbico y el tronco encefálico es la *haz del prosencéfalo medial,* que se extiende desde las regiones septal y orbitofrontal de la corteza cerebral hacia abajo a través de la mitad del hipotálamo hasta la formación reticular del tronco encefálico. Este haz transporta fibras en ambas direcciones, formando un sistema de comunicación de línea troncal. Una segunda vía de comunicación es a través de vías cortas entre la formación reticular del tronco encefálico, el tálamo, el hipotálamo y la mayoría de las otras áreas contiguas del encéfalo basal.

EL HIPOTÁLAMO, PRINCIPAL SEDE DE CONTROL DEL SISTEMA LÍMBICO

El hipotálamo, a pesar de su pequeño tamaño de solo unos pocos centímetros cúbicos (que pesa solo unos 4 gramos), tiene vías de comunicación bidireccionales con todos los niveles del sistema límbico. A su vez, el hipotálamo y sus estructuras estrechamente aliadas envían señales de salida en tres direcciones: (1) hacia atrás y hacia abajo hasta el tronco encefálico, principalmente en las áreas reticulares del mesencéfalo, la protuberancia y la médula, y desde estas áreas hacia los nervios periféricos del sistema nervioso autónomo; (2) hacia arriba, hacia muchas áreas superiores del diencéfalo y el cerebro, especialmente hacia el tálamo anterior y las porciones límbicas de la corteza cerebral; y (3) en el infundíbulo hipotalámico para controlar o controlar parcialmente la mayoría de las funciones secretoras de las glándulas pituitarias anterior y posterior.

Por tanto, el hipotálamo, que representa menos del 1% de la masa cerebral, es una de las vías de control más importantes del sistema límbico. Controla la mayoría de las funciones vegetativas y endocrinas del cuerpo y muchos aspectos del comportamiento emocional.

FUNCIONES DE CONTROL VEGETATIVO Y ENDOCRINO DEL HIPOTÁLAMO

Los diferentes mecanismos hipotalámicos para controlar múltiples funciones del cuerpo son tan importantes que se analizan en varios capítulos a lo largo de este texto. Por ejemplo, el papel del hipotálamo para ayudar a regular la presión arterial se analiza enCapítulo 18, sed y conservación del agua en Capítulo 30, apetito y gasto energético en Capítulo 72, regulación de temperatura en Capítulo 74y control endocrino en Capítulo 76. Para ilustrar la organización del hipotálamo como una unidad funcional, aquí también resumimos algunas de sus funciones vegetativas y endocrinas.

Figuras 59-6 y **59-7** muestran vistas sagital y coronal agrandadas del hipotálamo, que representa sólo un área pequeña en **Figura 59-4.**. Especialmente nota en**Figura 59-6.** las múltiples actividades que se excitan o inhiben cuando se estimulan los respectivos núcleos hipotalámicos. Además de estos centros, una gran*hipotalámico lateral* área (se muestra en **Figura 59-7.**) está presente en cada lado del hipotálamo. Las áreas laterales son especialmente importantes para controlar la sed, el hambre y muchos de los impulsos emocionales.

Se debe hacer una advertencia al estudiar estos diagramas porque las áreas que causan actividades específicas no están localizadas con tanta precisión como se sugiere en las figuras. Además, no se sabe si los efectos observados en las figuras resultan de la estimulación de núcleos de control específicos o simplemente de la activación de tractos de fibras que conducen desde o hacia núcleos de control ubicados en otra parte. Con esta precaución en mente, podemos dar la siguiente descripción general de las funciones vegetativas y de control del hipotálamo.

Regulación cardiovascular. La estimulación de diferentes áreas del hipotálamo puede causar muchos efectos neurogénicos en el sistema cardiovascular, incluidos cambios en la presión arterial y la frecuencia cardíaca. En general, la estimulación en el*posterior* y *hipotálamo lateral*

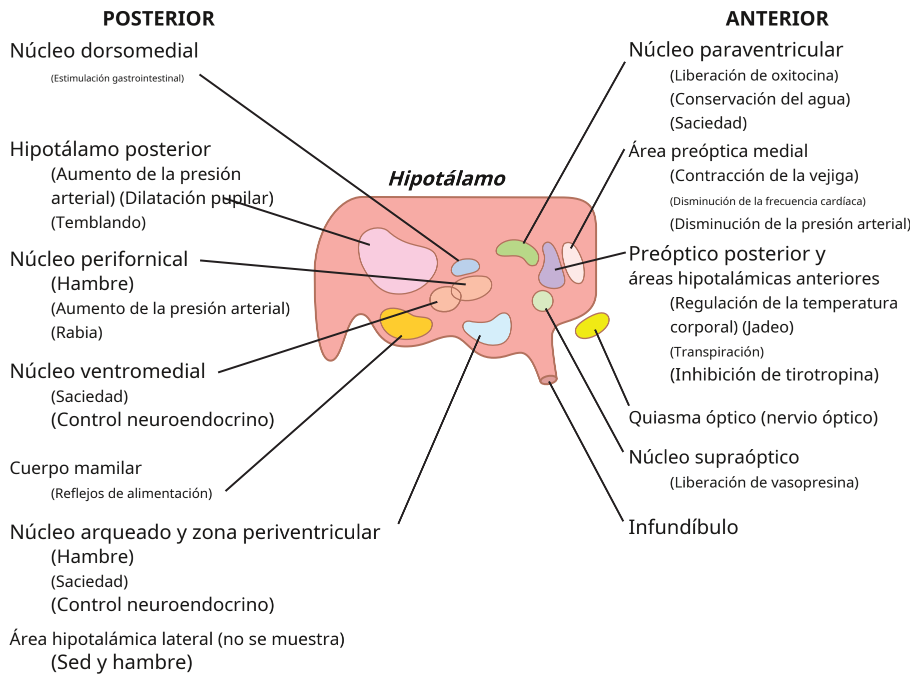


Figura 59-6. Centros de control del hipotálamo (vista sagital). GI, gastrointestinal.

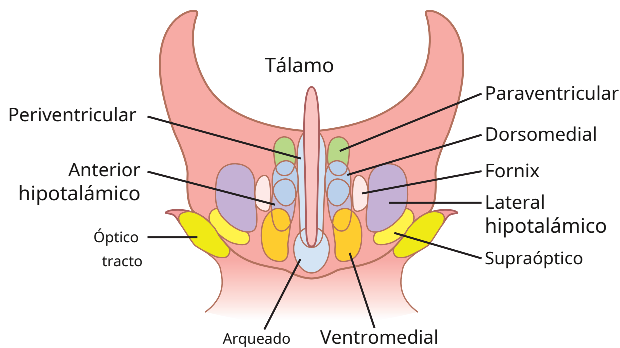


Figura 59-7. Vista coronal del hipotálamo, mostrando las posiciones mediolaterales de los respectivos núcleos hipotalámicos.

aumenta la presión arterial y la frecuencia cardíaca, mientras que la estimulación en el *área preóptica* a menudo tiene efectos opuestos, provocando una disminución tanto de la frecuencia cardíaca como de la presión arterial. Estos efectos se transmiten principalmente a través de centros específicos de control cardiovascular en las regiones reticulares de la protuberancia y la médula.

Regulación de la temperatura corporal. La porción anterior del hipotálamo, especialmente el *área preóptica,* se ocupa de la regulación de la temperatura corporal. Un aumento de la temperatura de la sangre que fluye a través de esta área aumenta la actividad de las neuronas sensibles a la temperatura, mientras que una disminución de la temperatura disminuye su actividad. A su vez, estas neuronas controlan los mecanismos para aumentar o disminuir la temperatura corporal, como se analiza enCapítulo 74.

Regulación del agua corporal. El hipotálamo regula el agua corporal de dos formas: (1) creando la sensación de sed, que impulsa al animal o la persona a beber agua, y (2) controlando la excreción de agua en la orina. Un área llamada*centro de sed* se encuentra en el hipotálamo lateral. Cuando los electrolitos fluidos en este centro o en áreas cercanas se vuelven demasiado concentrados, el animal desarrolla un intenso deseo de beber agua; buscará la fuente de agua más cercana y beberá lo suficiente para que la concentración de electrolitos del centro de la sed vuelva a la normalidad.

El control de la excreción renal de agua recae principalmente en el *supraóptico* núcleos. Cuando los fluidos corporales se vuelven demasiado concentrados, las neuronas de estas áreas se estimulan. Las fibras nerviosas de estas neuronas se proyectan hacia abajo a través del infundíbulo del hipotálamo hacia la glándula pituitaria posterior, donde las terminaciones nerviosas secretan la hormona.*hormona antidiurética* (también llamado *vasopresina*). Luego, esta hormona se absorbe en la sangre y se transporta a los riñones, donde actúa sobre los túbulos colectores y los conductos colectores de los riñones para aumentar la reabsorción de agua. Esta acción disminuye la pérdida de agua en la orina, pero permite la excreción continua de electrolitos, disminuyendo así la concentración de los fluidos corporales hacia la normalidad. Estas funciones se presentan enCapítulo 29.

Regulación de la contractilidad uterina y eyección de leche de las mamas. Estimulación de la *núcleos paraventriculares* hace que sus células neuronales secreten la hormona *oxitocina.* Esta hormona, a su vez, provoca un aumento de la contractilidad del útero, así como la contracción de las células mioepiteliales que rodean los alvéolos de las mamas, lo que hace que los alvéolos vacíen su leche a través de los pezones.

Al final del embarazo, se secretan especialmente grandes cantidades de oxitocina, y esta secreción ayuda a promover

contracciones del trabajo de parto que expulsan al bebé. Luego, cada vez que el bebé succiona el pecho de la madre, una señal refleja desde el pezón al hipotálamo posterior también causa la liberación de oxitocina, y la oxitocina ahora realiza la función necesaria de contraer los conductillos del pecho, expulsando así la leche a través de los pezones para que el el bebé puede alimentarse solo. Estas funciones se discuten en Capítulo 83.

Regulación gastrointestinal y alimentaria. La estimulación de varias áreas del hipotálamo hace que un animal experimente hambre extrema, un apetito voraz y un deseo intenso de buscar alimento. Un área asociada con el hambre es la*área hipotalámica lateral.* Por el contrario, el daño a esta zona a ambos lados del hipotálamo hace que el animal pierda el deseo de comer, lo que a veces provoca una inanición letal, como se analiza en Capítulo 72.

Un centro que se opone al deseo de comer, llamado el *centro de saciedad,* se encuentra en el *núcleos ventromediales.* Cuando este centro se estimula eléctricamente, un animal que está comiendo comida deja de comer repentinamente y muestra total indiferencia hacia la comida. Sin embargo, si esta área se destruye bilateralmente, el animal no puede saciarse; en cambio, sus centros hipotalámicos del hambre se vuelven hiperactivos, por lo que tiene un apetito voraz, lo que eventualmente resulta en una tremenda obesidad. los*núcleo arqueado* del hipotálamo contiene al menos dos tipos diferentes de neuronas que, cuando se estimulan, provocan un aumento o disminución del apetito. Otra área del hipotálamo que entra en el control general de la actividad gastrointestinal es la*cuerpos mamilares,* que controlan al menos parcialmente los patrones de muchos reflejos de alimentación, como lamerse los labios y tragar.

Control hipotalámico de la secreción de hormonas endocrinas por la glándula pituitaria anterior. La estimulación de ciertas áreas del hipotálamo también causa la *anterior* glándula pituitaria para secretar sus hormonas endocrinas. Este tema se discute en detalle enCapítulo 75 en relación con el control neuronal de las glándulas endocrinas. Brevemente, los mecanismos básicos son los siguientes. La glándula pituitaria anterior recibe su suministro de sangre principalmente de sangre que fluye primero a través de la parte inferior del hipotálamo y luego a través de los senos vasculares de la pituitaria anterior. A medida que la sangre circula a través del hipotálamo antes de llegar a la pituitaria anterior, se*soltando* y *hormonas inhibidoras* son secretados a la sangre por varios núcleos hipotalámicos. Estas hormonas luego se transportan a través de la sangre a la glándula pituitaria anterior, donde actúan sobre las células glandulares para controlar la liberación de hormonas pituitarias anteriores específicas.

Control hipotalámico de los ritmos circadianos: el núcleo supraquiasmático. El núcleo supraquiasmático (SCN) del hipotálamo contiene aproximadamente 20.000 neuronas y se encuentra por encima del quiasma óptico donde los nervios ópticos se cruzan por debajo del hipotálamo, como se describe en Capitulo 52. Las neuronas del SCN sirven como

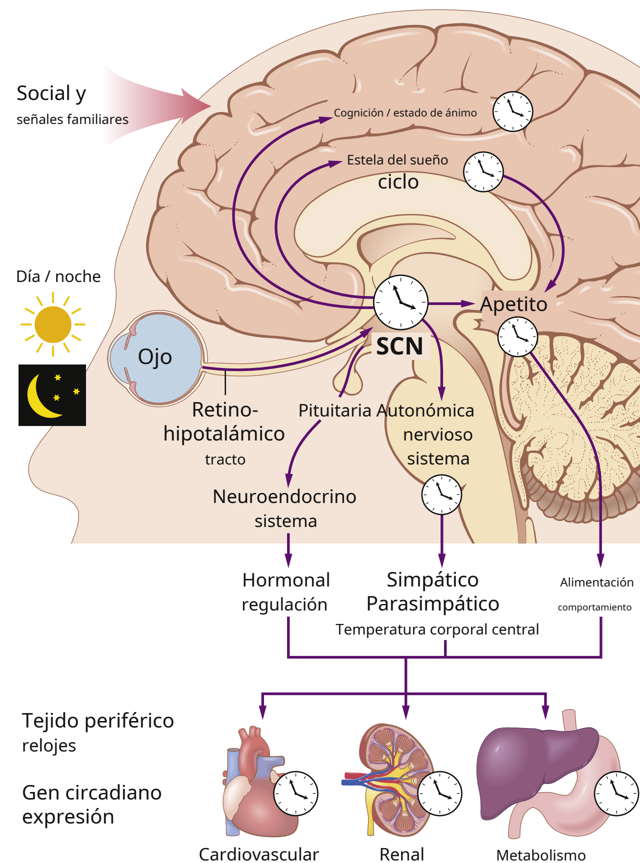


Figura 59-8. El núcleo supraquiasmático (SCN) del hipotálamo sirve como un "reloj maestro" para muchas actividades fisiológicas, mentales y conductuales. El SCN recibe inervación directa de la retina a través del tracto retinohipotalámico (RHT) para incorporar su actividad a los ciclos día-noche. Las neuronas SCN se proyectan a varios centros cerebrales, que contienen relojes circadianos locales que dirigen los ritmos circadianos de alimentación-ayuno, sueño-vigilia, autónomos y neuroendocrinos. Estas señales sistémicas sincronizan los relojes moleculares locales en los tejidos periféricos, y estos relojes locales luego dirigen la expresión del gen circadiano que regula los ritmos fisiológicos, incluidos los relacionados con el estado de alerta mental y la cognición, la regulación cardiovascular, el metabolismo y la función renal.

un "reloj maestro", con una frecuencia de activación de marcapasos que sigue un ritmo circadiano (Figura 59-8.). Esta función de marcapasos es fundamental para organizar el sueño en un patrón circadiano recurrente de 24 horas de sueño y vigilia. Las lesiones del SCN causan muchas alteraciones fisiológicas y del comportamiento, incluida la pérdida de los ritmos circadianos sueño-vigilia. Así, el SCN dirige los ciclos diarios de nuestra fisiología y comportamiento que marcan el ritmo de nuestras vidas.

La importancia de estos ciclos diarios para la salud humana ha llevado a un creciente interés en el campo de *cronobiología,* el estudio de estos ritmos circadianos. En 2017, el Premio Nobel de Fisiología o Medicina fue otorgado a Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash y Michael W. Young por sus descubrimientos de los mecanismos moleculares que controlan el ritmo circadiano en las moscas de la fruta.

El SCN está organizado en grupos funcionales específicos que controlan los patrones rítmicos de los relojes biológicos en otras partes del cuerpo. Estos relojes biológicos son

compuesto por un conjunto complejo de factores de transcripción genética, proteínas / enzimas y otros factores reguladores que operan para establecer ritmos circadianos en la mayoría de los organismos vivos, incluidos mamíferos, microbios e incluso plantas. Estos relojes biológicos se encuentran en casi todos los tejidos y órganos del cuerpo y son capaces de mantener sus propios ritmos circadianos, aunque sus ritmos circadianos generalmente se mantienen solo durante unos pocos días en ausencia de señales del SCN.

Los componentes clave de los mecanismos del reloj en el SCN y en otros tejidos son dos circuitos de retroalimentación que dependen de los activadores transcripcionales, *RELOJ* y *BMAL1*, que se unen entre sí y, tras la translocación al núcleo, inician la transcripción de "*genes del reloj*"(*PER1*, *PER2,* y *PER3*) y "*genes de criptocromo*"(*CRY1* y *CRY2*). Estos genes activan la síntesis de proteínas PER y CRY; a medida que las proteínas se acumulan, inhiben CLOCK y BMAL1, reprimiendo así la transcripción de PER y CRY. Esta secuencia de retroalimentación de síntesis de proteínas PER y CRY intermitente ocurre normalmente en un patrón circadiano de 24 horas.

Una vez que el reloj SCN ha establecido su ritmo circadiano, esta información se transmite a otras regiones del cerebro a través de potenciales de acción y a varios órganos y tejidos a través de señales nerviosas y hormonales. Los axones del SCN se proyectan a otras regiones del hipotálamo que son especialmente importantes para las variaciones circadianas de la temperatura corporal, el ciclo sueño-vigilia y varios cambios hormonales.

Aunque los ritmos circadianos del SCN son endógenos y autosostenidos, son alterados ("arrastrados") por cambios ambientales como la temperatura y la sincronización del ciclo de luz-oscuridad. El SCN recibe información neuronal de especialistas*células ganglionares de la retina intrínsecamente fotosensibles* que contienen el fotopigmento *melanopsina* y transmitir señales a través del *tracto retinohipotalámico*. La importancia de esta vía en la alteración de la sincronización de los ritmos circadianos se ilustra con la observación que puede experimentar una persona que viaja a través de varias zonas horarias "*descompensación horaria*", Pero su reloj circadiano finalmente se sincroniza con la hora local de día y noche.

Resumen. Varias áreas del hipotálamo controlan funciones vegetativas y endocrinas específicas. Las funciones de estas áreas no se comprenden completamente, por lo que la especificación dada anteriormente de diferentes áreas para diferentes funciones hipotalámicas es todavía parcialmente provisional.

FUNCIONES DE COMPORTAMIENTO DEL HIPOTÁLAMO Y ESTRUCTURAS LÍMBICAS ASOCIADAS

Efectos causados por la estimulación del hipotálamo. Además de las funciones vegetativas y endocrinas del hipotálamo, la estimulación o las lesiones en el hipotálamo a menudo tienen efectos profundos en el estado emocional. comportamiento de animales y seres humanos. Algunos de los efectos conductuales de la estimulación son los siguientes:

1. Estimulación en el *hipotálamo lateral* no solo causa sed y comida, como se discutió anteriormente, sino que también aumenta el nivel general de actividad del animal, lo que a veces conduce a una rabia abierta y peleas, que se discutirán más adelante.
2. Estimulación en el *núcleo ventromedial* y áreas circundantes principalmente causa efectos opuestos a los causados por la estimulación hipotalámica lateral, es decir, una sensación de *saciedad, disminución de la alimentación,* y *tranquilidad.*
3. Estimulación de *zona delgada de núcleos periventriculares,* ubicado inmediatamente adyacente al tercer ventrículo (o también la estimulación del área gris central del mesencéfalo que es continua con esta porción del hipotálamo), generalmente conduce a *temor* y *reacciones de castigo.*
4. *Impulso sexual* puede estimularse desde varias áreas del hipotálamo, especialmente las porciones más anteriores y posteriores.

Efectos causados por lesiones hipotalámicas. Las lesiones en el hipotálamo, en general, provocan efectos opuestos a los provocados por la estimulación, como los siguientes:

1. Las lesiones bilaterales en el hipotálamo lateral disminuyen el consumo de alcohol y la alimentación casi a cero, lo que a menudo conduce a una inanición letal. Estas lesiones causan extrema*pasividad* del animal también, con pérdida de la mayoría de sus impulsos abiertos.
2. Las lesiones bilaterales de las zonas ventromediales del hipotálamo provocan efectos principalmente opuestos a los provocados por las lesiones del hipotálamo lateral: beber y comer en exceso, así como hiperactividad y frecuentes episodios de rabia extrema a la menor provocación.

La estimulación o lesiones en otras regiones del sistema límbico, especialmente en la amígdala, el área septal y áreas en el mesencéfalo, a menudo causan efectos similares a los provocados por el hipotálamo. Discutiremos algunos de estos efectos con más detalle más adelante.

FUNCIÓN DE “RECOMPENSA” Y “CASTIGO” DEL SISTEMA LIMBICO

De la discusión hasta ahora, ya está claro que varias estructuras límbicas están particularmente preocupadas por la *afectivo* naturaleza de las sensaciones sensoriales, es decir, si las sensaciones son *agradable* o *desagradable.* Estas cualidades afectivas también se denominan *recompensa* o *castigo,* o *satisfacción* o *aversión*. La estimulación eléctrica de ciertas áreas límbicas agrada o satisface al animal, mientras que la estimulación eléctrica de otras regiones causa terror, dolor, miedo, defensa, reacciones de escape y todos los demás elementos del castigo. Los grados de estimulación de estos dos sistemas de respuesta opuesta afectan en gran medida el comportamiento del animal.

Centros de recompensa

A través de estudios experimentales que utilizan estimuladores eléctricos para mapear los centros de recompensa y castigo del cerebro, se ha descubierto que los principales centros de recompensa se encuentran localizados. *a lo largo del curso del haz del prosencéfalo medial,* especialmente en el *lateral* y *núcleos ventromediales del hipotálamo.* Es interesante que el núcleo lateral esté incluido entre las áreas de recompensa porque los estímulos fuertes en esta área en realidad pueden causar rabia. Sin embargo, este fenómeno ocurre en muchas áreas, donde los estímulos más débiles dan una sensación de recompensa y los más fuertes una sensación de castigo. Los centros de recompensa menos potentes, que quizás sean secundarios a los principales del hipotálamo, se encuentran en el tabique, la amígdala, ciertas áreas del tálamo y los ganglios basales, y se extienden hacia abajo hasta el tegmento basal del mesencéfalo.

Centros de castigo

Las áreas más potentes para el castigo y las tendencias de escape se han encontrado en el área gris central que rodea el acueducto de Silvio en el mesencéfalo y se extiende hacia arriba en las zonas periventriculares del hipotálamo y el tálamo. Se encuentran áreas de castigo menos potentes en algunos lugares de la amígdala y el hipocampo. Es particularmente interesante que la estimulación en los centros de castigo frecuentemente puede inhibir completamente los centros de recompensa y placer, demostrando que*el castigo y el miedo pueden tener prioridad sobre el placer y la recompensa*.

Asociación de los centros de rabia con castigo

Un patrón emocional que involucra a los centros de castigo del hipotálamo y otras estructuras límbicas y que también ha sido bien caracterizado es el *patrón de rabia.* Esto se describe a continuación.

Fuerte estimulación de los centros de castigo del cerebro, especialmente en el *zona periventricular del hipotálamo* y en el *hipotálamo lateral,* hace que el animal (1) desarrollar una postura de defensa; (2) extienda sus garras; (3) levante su cola; (4) silbido; (5) escupir; (6) gruñido; y (7) desarrollar piloerección, ojos muy abiertos y pupilas dilatadas. Además, incluso la más mínima provocación provoca un ataque salvaje inmediato. Este comportamiento es aproximadamente el comportamiento que uno esperaría de un animal al que se castiga severamente, y es un patrón de comportamiento llamado*rabia.*

Afortunadamente, en el animal normal, el fenómeno de la rabia se mantiene bajo control principalmente por señales inhibitorias de los núcleos ventromediales del hipotálamo. Además, las porciones del hipocampo y la corteza límbica anterior, especialmente en las circunvoluciones del cíngulo anterior y las circunvoluciones subcallosas, ayudan a suprimir el fenómeno de la rabia.

Placidez y mansedumbre. Exactamente los patrones de comportamiento emocional opuestos ocurren cuando se estimulan los centros de recompensa: placidez y mansedumbre.

IMPORTANCIA DE LA RECOMPENSA O EL CASTIGO POR COMPORTAMIENTO

Casi todo lo que hacemos está relacionado de alguna manera con la recompensa y el castigo. Si estamos haciendo algo gratificante, lo seguimos haciendo; si castiga, dejamos de hacerlo. Por lo tanto, los centros de recompensa y castigo constituyen sin duda uno de los más importantes de todos los controladores de nuestras actividades corporales, nuestros impulsos, nuestras aversiones y nuestras motivaciones.

Efecto de los tranquilizantes en los centros de recompensa o castigo. La administración de un tranquilizante, como la clorpromazina, suele inhibir tanto los centros de recompensa como de castigo, disminuyendo así la reactividad afectiva del animal. Por lo tanto, se presume que los tranquilizantes funcionan en estados psicóticos suprimiendo muchas de las áreas conductuales importantes del hipotálamo y sus regiones asociadas del cerebro límbico.

Importancia de la recompensa o el castigo en el aprendizaje y la memoria: habituación versus refuerzo

Los experimentos con animales han demostrado que una experiencia sensorial que no causa ni recompensa ni castigo apenas se recuerda. Las grabaciones eléctricas del cerebro muestran que un estímulo sensorial recién experimentado casi siempre excita múltiples áreas de la corteza cerebral. Sin embargo, si la experiencia sensorial no provoca una sensación de recompensa o castigo, la repetición del estímulo una y otra vez conduce a la extinción casi completa de la respuesta cortical cerebral, es decir, el animal se vuelve *habituado* a ese estímulo sensorial específico y luego lo ignora.

Si el estímulo *lo hace* causar recompensa o castigo en lugar de indiferencia, la respuesta cortical cerebral se vuelve progresivamente más y más intensa durante la estimulación repetida en lugar de desvanecerse, y se dice que la respuesta es *reforzado.* Un animal acumula fuertes rastros de memoria para las sensaciones que son gratificantes o castigadoras pero, a la inversa, desarrolla una completa habituación a los estímulos sensoriales indiferentes.

Es evidente que los centros de recompensa y castigo del sistema límbico tienen mucho que ver con la selección de la información que aprendemos, normalmente tirando más del 99% de ella y seleccionando menos del 1% para la retención.

FUNCIONES ESPECÍFICAS DE OTRAS PARTES DEL SISTEMA LIMBICO

FUNCIONES DEL HIPOCAMPUS

El hipocampo es la porción alargada de la corteza cerebral que se pliega hacia adentro para formar la superficie ventral de gran parte del interior del ventrículo lateral. Un extremo del hipocampo colinda con los núcleos amigdaloides y, a lo largo de su borde lateral, se fusiona con la circunvolución parahipocampal,

que es la corteza cerebral en la superficie exterior ventromedial del lóbulo temporal.

El hipocampo (y sus estructuras de los lóbulos temporal y parietal adyacentes, todos juntos denominados el *formación del hipocampo*) tiene numerosas conexiones, pero principalmente indirectas, con muchas porciones de la corteza cerebral, así como con las estructuras basales del sistema límbico: la amígdala, el hipotálamo, el tabique y los cuerpos mamilares. Casi cualquier tipo de experiencia sensorial provoca la activación de al menos una parte del hipocampo, y el hipocampo, a su vez, distribuye muchas señales salientes hacia el tálamo anterior, el hipotálamo y otras partes del sistema límbico, especialmente a través del *fornix,* una vía de comunicación importante. Por lo tanto, el hipocampo es un canal adicional a través del cual las señales sensoriales entrantes pueden iniciar reacciones de comportamiento para diferentes propósitos. Al igual que en otras estructuras límbicas, la estimulación de diferentes áreas del hipocampo puede causar casi cualquiera de los diferentes patrones de comportamiento, como placer, rabia, pasividad o exceso de deseo sexual.

Otra característica del hipocampo es que puede volverse hiperexcitable. Por ejemplo, los estímulos eléctricos débiles pueden causar ataques epilépticos focales en áreas pequeñas del hipocampo. Estas convulsiones a menudo persisten durante muchos segundos después de que termina la estimulación, lo que sugiere que el hipocampo tal vez pueda emitir señales de salida prolongadas, incluso en condiciones normales de funcionamiento. Durante las convulsiones del hipocampo, la persona experimenta varios efectos psicomotores, que incluyen alucinaciones olfativas, visuales, auditivas, táctiles y de otro tipo que no se pueden suprimir mientras persista la convulsión, aunque la persona no haya perdido el conocimiento y sepa que estas alucinaciones son irreal. Probablemente una de las razones de esta hiperexcitabilidad del hipocampo es que tienen un tipo de corteza diferente al de otras partes del cerebro.

Papel del hipocampo en el aprendizaje

Amnesia anterógrada tras extirpación bilateral del hipocampo. Algunas partes del hipocampo se extirparon quirúrgicamente de forma bilateral en algunos seres humanos para el tratamiento de la epilepsia. Estas personas pueden recordar satisfactoriamente la mayoría de los recuerdos aprendidos anteriormente. Sin embargo, a menudo no pueden aprender esencialmente ninguna información nueva que se base en el simbolismo verbal; a menudo ni siquiera pueden aprender los nombres de las personas con las que entran en contacto todos los días. Sin embargo, pueden recordar por un momento más o menos lo que sucede durante el curso de sus actividades. Por lo tanto, son capaces de tener una memoria a corto plazo durante segundos hasta un minuto o dos, aunque su capacidad para establecer recuerdos que duren más de unos pocos minutos está completamente o casi completamente abolida. Este fenómeno, llamado *Amnesia de antergrado,* fue discutido en Capítulo 58.

Función teórica del hipocampo en el aprendizaje. El hipocampo se originó como parte de la corteza olfativa. En muchos animales inferiores, esta corteza juega roles esenciales para determinar si el animal comerá un alimento en particular, si el olor de un objeto en particular sugiere peligro, o si el olor es sexualmente atractivo, tomando así decisiones que son de importancia de vida o muerte. Muy temprano en el desarrollo evolutivo del cerebro, el hipocampo presumiblemente se convirtió en un mecanismo neuronal crítico para la toma de decisiones, determinando la importancia de las señales sensoriales entrantes. Una vez que se estableció esta capacidad crítica de toma de decisiones, presumiblemente el resto del cerebro también comenzó a llamar al hipocampo para la toma de decisiones. Por lo tanto, si el hipocampo indica que una entrada neuronal es importante, es probable que la información se memorice.

Así, una persona se habitúa rápidamente a estímulos indiferentes pero aprende asiduamente cualquier experiencia sensorial que le cause placer o dolor. Pero, ¿cuál es el mecanismo por el cual esto ocurre? Se ha sugerido que el hipocampo proporciona el impulso que causa la traducción de la memoria a corto plazo a la memoria a largo plazo, es decir, el hipocampo transmite señales que parecen hacer que la mente *ensayar una y otra vez* la nueva información hasta que tenga lugar el almacenamiento permanente. Cualquiera que sea el mecanismo, sin el hipocampo, *consolidación* de memorias a largo plazo del tipo de pensamiento verbal o simbólico es pobre o no ocurre.

Funciones de la amígdala

La amígdala es un complejo de múltiples núcleos pequeños ubicados inmediatamente debajo de la corteza cerebral del polo anterior medial de cada lóbulo temporal. Tiene abundantes conexiones bidireccionales con el hipotálamo, así como con otras áreas del sistema límbico.

En los animales inferiores, la amígdala se ocupa en gran medida de los estímulos olfativos y sus interrelaciones con el cerebro límbico. Se anotó en Capítulo 54 que una de las principales divisiones del tracto olfatorio termina en una porción de la amígdala llamada núcleos corticomediales, que se encuentra inmediatamente debajo de la corteza cerebral en el área piriforme olfatoria del lóbulo temporal. En el ser humano, otra parte de la amígdala, los núcleos basolaterales, se ha desarrollado mucho más que la parte olfativa y desempeña funciones importantes en muchas actividades conductuales que generalmente no se asocian con estímulos olfativos.

La amígdala recibe señales neuronales de todas las porciones de la corteza límbica, así como del neocórtex de los lóbulos temporal, parietal y occipital, especialmente de las áreas de asociación visual y auditiva. Debido a estas múltiples conexiones, la amígdala se ha llamado la "ventana" a través de la cual el sistema límbico ve el lugar de la persona en el mundo. A su vez, la amígdala transmite señales (1) de regreso a estas mismas áreas corticales, (2) al hipocampo, (3) al tabique, (4) al tálamo y (5) especialmente al hipotálamo.

Efectos de estimular la amígdala. En general, la estimulación ción en la amígdala puede causar casi todos los mismos efectos que los provocados por la estimulación directa del hipotálamo,

más otros efectos. Los efectos iniciados desde la amígdala y luego enviados a través del hipotálamo incluyen los siguientes: (1) aumentos o disminuciones de la presión arterial y la frecuencia cardíaca; (2) aumentos o disminuciones de la motilidad y secreción gastrointestinal; (3) defecación o micción; (4) dilatación pupilar o, raramente, constricción; (5) piloerección; y (6) secreción de diversas hormonas de la hipófisis anterior, especialmente las gonadotropinas y la hormona adrenocorticotrópica.

Aparte de estos efectos mediados a través del hipotálamo, la estimulación de la amígdala también puede causar varios tipos de movimientos involuntarios. Estos tipos incluyen los siguientes: (1) movimientos tónicos, como levantar la cabeza o doblar el cuerpo; (2) movimientos circulares; (3) movimientos rítmicos ocasionalmente clónicos; y (4) diferentes tipos de movimientos asociados con el olfato y la comida, como lamer, masticar y tragar.

La estimulación de ciertos núcleos amigdaloides también puede causar un patrón de rabia, escape, castigo, dolor intenso y miedo similar al patrón de rabia provocado por el hipotálamo, como se describió anteriormente. La estimulación de otros núcleos amigdaloides puede producir reacciones de recompensa y placer.

Finalmente, la excitación de otras partes de la amígdala puede causar actividades sexuales que incluyen erección, movimientos copulatorios, eyaculación, ovulación, actividad uterina y parto prematuro.

Efectos de la ablación bilateral de la amígdala: el Síndrome de Klüver-Bucy. Cuando las partes anteriores de ambos lóbulos temporales se destruyen en un mono, este procedimiento elimina no solo partes de la corteza temporal sino también las amígdalas que se encuentran dentro de estas partes de los lóbulos temporales. Esta eliminación provoca cambios en el comportamiento llamados síndrome de Klüver-Bucy, que se demuestra por un animal que (1) no le teme a nada, (2) tiene una curiosidad extrema por todo, (3) se olvida rápidamente, (4) tiene tendencia a llevarse todo a la boca y, a veces, incluso intenta comer objetos sólidos, y (5) a menudo tiene un impulso sexual tan fuerte que intenta copular con animales inmaduros, animales del sexo equivocado o incluso animales de una especie diferente. Aunque las lesiones similares en los seres humanos son raras, las personas afectadas responden de una manera no muy diferente a la del mono.

Función general de las amígdalas. Las amígdalas parecen ser áreas de conciencia conductual que operan a un nivel semiconsciente. También parecen proyectar en el sistema límbico el estado actual de uno en relación tanto con el entorno como con los pensamientos. Sobre la base de esta información, se cree que la amígdala hace que la respuesta conductual de la persona sea apropiada para cada ocasión.

Función de la corteza límbica

La parte del sistema límbico que menos se comprende es el anillo de corteza cerebral llamado corteza límbica que rodea las estructuras límbicas subcorticales. Esta corteza funciona como una zona de transición a través de la cual se transmiten señales desde el resto de la corteza cerebral al sistema límbico y también en la dirección opuesta. Por lo tanto, la corteza límbica funciona como un área de asociación cerebral para el control de la conducta.

La estimulación de las diferentes regiones de la corteza límbica no ha logrado dar una idea clara de sus funciones. Sin embargo, muchos patrones de comportamiento pueden obtenerse mediante la estimulación de porciones específicas de la corteza límbica. Asimismo, la ablación de algunas áreas corticales límbicas puede provocar cambios persistentes en el comportamiento de un animal, como se indica a continuación.

Ablación de la corteza temporal anterior. Cuando el La corteza temporal anterior se ablaciona bilateralmente, las amígdalas también se dañan casi invariablemente y, como se mencionó anteriormente, se produce el síndrome de Klüver-Bucy. El animal desarrolla especialmente un comportamiento consumatorio: investiga todos y cada uno de los objetos, tiene intensos impulsos sexuales hacia animales inapropiados o incluso hacia objetos inanimados, y pierde todo el miedo y, por lo tanto, también desarrolla la mansedumbre.

Ablación de la corteza frontal orbitaria posterior. Bilat- La extirpación total de la porción posterior de la corteza frontal orbitaria a menudo hace que un animal desarrolle insomnio asociado con una intensa inquietud motora; el animal se vuelve incapaz de quedarse quieto y se mueve continuamente.

Ablación de la circunvolución cingulada anterior y subcallosa Gyri. Las circunvoluciones del cíngulo anterior y las circunvoluciones subcallosales son las porciones de la corteza límbica que se comunican entre la corteza cerebral prefrontal y las estructuras límbicas subcorticales. La destrucción de estas circunvoluciones libera bilateralmente los centros de ira del tabique y el hipotálamo de la influencia inhibidora prefrontal. Por lo tanto, el animal puede volverse vicioso y estar mucho más sujeto a ataques de ira de lo normal.

Resumen. Hasta que se disponga de más información, quizás sea mejor afirmar que las regiones corticales del sistema límbico ocupan posiciones asociativas intermedias entre las funciones de las áreas específicas de la corteza cerebral y las funciones de las estructuras límbicas subcorticales para el control de los patrones de comportamiento. Así, en la corteza temporal anterior, se encuentran especialmente asociaciones conductuales gustativas y olfativas. En las circunvoluciones parahipocampales, hay una tendencia a asociaciones auditivas complejas y asociaciones de pensamiento complejas derivadas del área de Wernicke del lóbulo temporal posterior. En la corteza cingulada media y posterior, hay motivos para creer que se producen asociaciones conductuales sensitivomotoras.

Bibliografía

Anacker C, Hen R: neurogénesis hipocampal adulta y flexibilidad cognitiva: vinculación de la memoria y el estado de ánimo. Nat Rev Neurosci 18: 335, 2017.

Desafío E: La regulación circadiana de la ingesta de alimentos. Nat Rev Endocrinol 15: 393, 2018.

Crunelli V, Lőrincz ML, Connelly WM, et al: Función dual de las oscilaciones del estado de baja vigilancia del tálamo: regulación del ritmo y plasticidad. Nat Rev Neurosci 19: 107, 2018.

Fenster RJ, Lebois LAM, Ressler KJ, Suh J: Disfunción del circuito cerebral en el trastorno de estrés postraumático: del ratón al hombre. Nat Rev Neurosci 19: 535, 2018.

Gizowski C, Bourque CW: La base neural de la sed homeostática y anticipatoria. Nat Rev Nephrol 14:11, 2018.

Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M: Generación de ritmos circadianos en el núcleo supraquiasmático Nat Rev Neurosci 19: 453, 2018.

Izquierdo I, Furini CR, Myskiw JC: Miedo a la memoria. Physiol Rev 96: 695, 2016.

Maddox SA, Hartmann J, Ross RA, Ressler KJ: Deconstruyendo la ge-

stalt: mecanismos de codificación de la memoria del miedo, la amenaza y el trauma. Neuron 102: 60, 2019.

Maren S, Phan KL, Liberzon I: El cerebro contextual: implicaciones para el condicionamiento del miedo, la extinción y la psicopatología. Nat Rev Neurosci 14: 417, 2013.

Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW: Neurobiología de la ingesta de alimentos en la salud y la enfermedad. Nat Rev Neurosci 15: 367, 2014.

Ressler RL, Maren S: Codificación sináptica de recuerdos de miedo en la amígdala. Curr Opin Neurobiol 54:54, 2019.

Ross DA, Arbuckle MR, Travis MJ, Dwyer JB et al: Una perspectiva de neurociencia integrada sobre la formulación y planificación del tratamiento para el trastorno de estrés postraumático: una revisión educativa. JAMA Psychiatry 74: 407, 2017.

Russo SJ, Nestler EJ: El circuito de recompensa del cerebro en los trastornos del estado de ánimo. Nat Rev Neurosci 14: 609, 2013.

Schultz W: Recompensa neuronal y señales de decisión: de las teorías a los datos. Physiol Rev 95: 853, 2015.

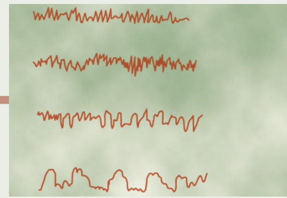
Shalev A, Liberzon I, Marmar C: trastorno de estrés postraumático. N Engl J Med 376: 2459, 2017.

Sherman SM: Funcionamiento de los circuitos que conectan el tálamo y la corteza. Compr Physiol 7: 713, 2017.

Stanton CH, Holmes AJ, Chang SWC, Joormann J: Del estrés a la anhedonia: Procesos moleculares a través de circuitos funcionales. Trends Neurosci 42:23, 2019.

Young MW: Time travels: un viaje de 40 años desde los mutantes del reloj de Drosophila hasta los trastornos circadianos humanos (Conferencia Nobel). Angew Chem Int Ed Engl 57: 11532, 2018.

Zimmerman CA, Leib DE, Knight ZA: circuitos neuronales subyacentes a la sed y la homeostasis de fluidos. Nat Rev Neurosci 18: 459, 2017.



CAPÍTULO 60

UN ITXI

Estados de actividad cerebral: sueño, ondas cerebrales, epilepsia, psicosis y demencia

Todos somos conscientes de los diferentes estados de actividad cerebral, incluidos el sueño, la vigilia, la excitación extrema e incluso los diferentes niveles de ánimo, como la euforia, la depresión y el miedo. Todos estos estados son el resultado de diferentes fuerzas de activación o inhibición generadas generalmente dentro del cerebro. En Capítulo 59, comenzamos una discusión parcial de este tema cuando describimos diferentes sistemas que son capaces de activar grandes porciones del cerebro. En este capítulo, presentamos breves estudios de estados específicos de actividad cerebral, comenzando con el sueño.

DORMIR

El sueño se define como la inconsciencia de la cual una persona puede despertarse por estímulos sensoriales o de otro tipo. Debe distinguirse de*coma,* que es la inconsciencia de la que no se puede despertar a una persona. Hay varias etapas del sueño, desde un sueño muy ligero hasta un sueño muy profundo. Los investigadores del sueño también dividen el sueño en dos tipos de sueño completamente diferentes que tienen diferentes cualidades, como se describe en la siguiente sección.

DOS TIPOS DE SUEÑO: SUEÑO DE ONDA LENTA Y SUEÑO DE MOVIMIENTO RÁPIDO DE LOS OJOS

Cada noche, una persona atraviesa etapas de dos tipos principales de sueño que se alternan entre sí (**Figura 60-1.**). Estos tipos se denominan (1)*sueño con movimientos oculares rápidos* (Sueño REM), en el que los ojos experimentan movimientos rápidos a pesar de que la persona todavía está dormida, y (2) *sueño de ondas lentas* o *no REM* (NREM) *dormir*, en el que las ondas cerebrales son fuertes y de baja frecuencia, como veremos más adelante.

El sueño REM ocurre en episodios que ocupan aproximadamente el 25% del tiempo de sueño en adultos jóvenes; cada episodio normalmente se repite cada 90 minutos. Este tipo de sueño no es tan reparador y, a menudo, se asocia con sueños vívidos. La mayor parte del sueño durante cada noche es de la variedad de ondas lentas (NREM), que es el sueño profundo y reparador que la persona experimenta durante la primera hora de sueño después de haber estado despierta durante muchas horas.

Sueño REM (paradójico, desincronizado)

En una noche normal de sueño, los episodios de sueño REM que duran de 5 a 30 minutos suelen aparecer en promedio cada 90 minutos. en adultos jóvenes. Cuando una persona está extremadamente somnolienta, cada episodio de sueño REM es corto e incluso puede estar ausente. A medida que la persona descansa más durante la noche, aumenta la duración de los episodios REM.

El sueño REM tiene varias características importantes:

1. Es una forma activa de sueño generalmente asociada con el sueño y los movimientos activos de los músculos corporales.
2. Es incluso más difícil despertar a la persona con estímulos sensoriales que durante el sueño profundo de ondas lentas y, sin embargo, la gente suele despertarse espontáneamente por la mañana durante un episodio de sueño REM.
3. El tono muscular en todo el cuerpo está extremadamente deprimido, lo que indica una fuerte inhibición de las áreas de control de los músculos espinales.
4. La frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria generalmente se vuelven irregulares, lo que es característico del estado de sueño.
5. A pesar de la inhibición extrema de los músculos periféricos, ocurren movimientos musculares irregulares además de los movimientos rápidos de los ojos.
6. El cerebro es muy activo en el sueño REM y el metabolismo cerebral general puede aumentar hasta en un 20%. Un electroencefalograma (EEG) muestra un patrón de ondas cerebrales similar a las que ocurren durante la vigilia. Este tipo de sueño también se llama*paradójico* dormir porque es una paradoja que una persona todavía pueda estar dormida, a pesar de la presencia de una marcada actividad en el cerebro.

En resumen, el sueño REM es un tipo de sueño en el que el cerebro está bastante activo. Sin embargo, la persona no es plenamente consciente del entorno y, por tanto, está realmente dormida.

Sueño de onda lenta

Podemos entender las características del sueño profundo de ondas lentas recordando la última vez que nos mantuvimos despiertos durante más de 24 horas y el sueño profundo que se produjo durante la primera hora después de irse a dormir. Este sueño es sumamente reparador y está asociado con una disminución del tono vascular periférico y muchas otras funciones vegetativas del cuerpo. Por ejemplo, se producen disminuciones del 10% al 30% en la presión arterial, la frecuencia respiratoria y la tasa metabólica basal.

Aunque el sueño de ondas lentas se denomina con frecuencia "sueño sin sueños", los sueños y, a veces, incluso las pesadillas ocurren durante el sueño de ondas lentas. La diferencia entre

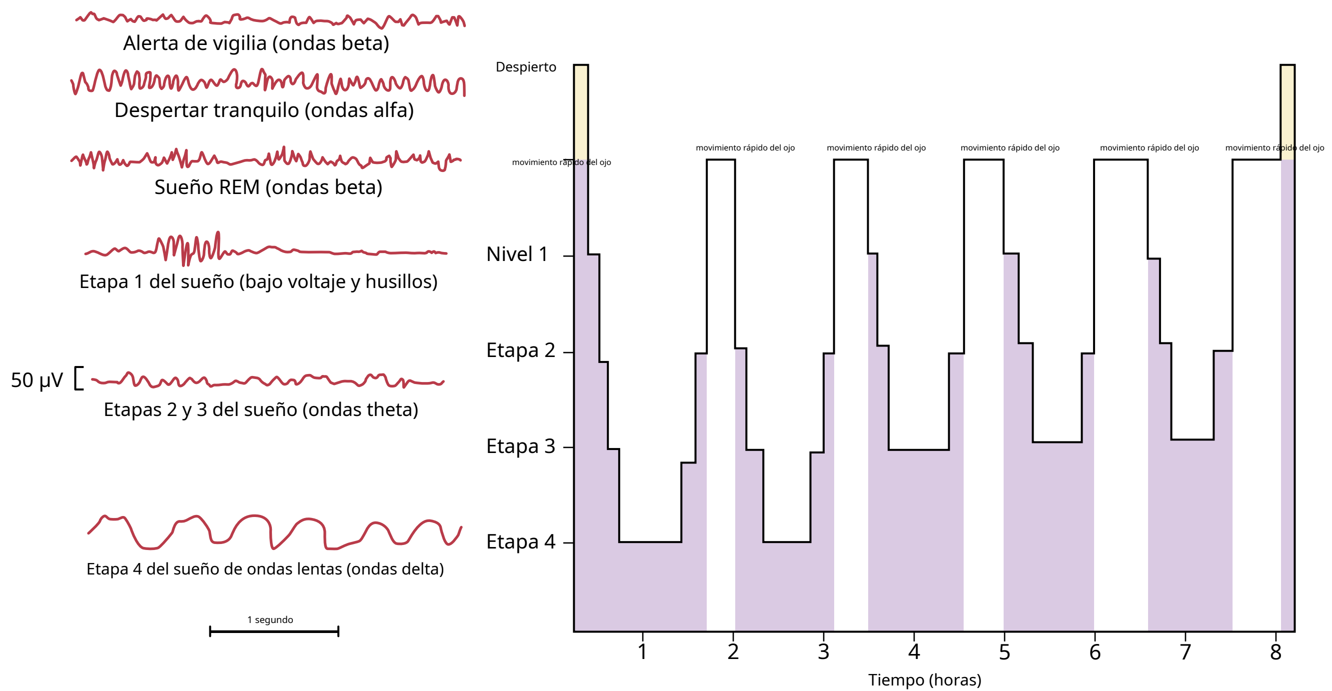


Figura 60-1. Cambio progresivo en las características de las ondas cerebrales durante la vigilia alerta, el sueño de movimientos oculares rápidos (REM) y las etapas del uno al cuatro del sueño.

Los sueños que ocurren en el sueño de ondas lentas y los que ocurren en el sueño REM es que los del sueño REM están asociados con una mayor actividad muscular corporal. Además, los sueños del sueño de ondas lentas generalmente no se recuerdan porque no se produce la consolidación de los sueños en la memoria.

TEORÍAS BÁSICAS DEL SUEÑO

El sueño es causado por un proceso inhibitorio activo. Una teoría anterior del sueño era que las áreas excitadoras del tronco encefálico superior, el *sistema de activación reticular,* simplemente se fatigaba durante el día de vigilia y, como resultado, se volvía inactivo. Un experimento importante cambió este pensamiento a la visión actual de que *el sueño es causado por un proceso inhibitorio activo,* porque se descubrió que la sección transversal del tronco encefálico al nivel de los pones medios crea una corteza cerebral que nunca se duerme. En otras palabras, un centro ubicado por debajo del nivel medio del tronco del encéfalo parece ser necesario para provocar el sueño al inhibir otras partes del cerebro.

Centros neuronales, sustancias neurohumorales y mecanismos que pueden provocar sueño: posible papel de la serotonina

La estimulación de varias áreas específicas del cerebro puede producir un sueño con características cercanas a las del sueño natural. Algunas de estas áreas son las siguientes:

1. El *núcleos del rafe en la mitad inferior de la protuberancia y en la médula* es el área de estimulación más visible para causar un sueño casi natural. Estos núcleos comprenden una delgada capa de neuronas especiales ubicadas en la línea media. Las fibras nerviosas de estos núcleos se diseminan localmente en la formación reticular del tronco encefálico y también hacia arriba en el tálamo, el hipotálamo, la mayoría de las áreas del sistema límbico e incluso el neocórtex del cerebro. Además, las fibras se extienden hacia abajo en la médula espinal, terminando en los cuernos posteriores, donde pueden inhibir las señales sensoriales entrantes, incluido el dolor, como se analiza en Capítulo 49. Muchas terminaciones nerviosas de fibras de estas neuronas del rafe secretan*serotonina.* Cuando se administra a un animal un fármaco que bloquea la formación de serotonina, el animal a menudo no puede dormir durante los siguientes días. Por tanto, se ha asumido que la serotonina es una sustancia transmisora asociada a la producción del sueño.
2. Estimulación de algunas zonas del *núcleo del tracto tus solitarios* también puede provocar sueño. Este núcleo es la terminación en la médula y la protuberancia para las señales sensoriales viscerales que entran a través de los nervios vago y glosofaríngeo.
3. El sueño se puede promover mediante la estimulación de *varias regiones del diencéfalo*, incluyendo (1) la parte rostral del hipotálamo, principalmente en el área supraquiasmal, y (2) un área ocasional en los núcleos difusos del tálamo.

Las lesiones en los centros que promueven el sueño pueden provocar un intenso estado de vigilia. Lesiones discretas en el *núcleos del rafe* conducir a un alto estado de vigilia. Este fenómeno también es cierto para las lesiones bilaterales en el*área supraquiasmal rostral medial en el hipotálamo anterior.* En ambos casos, los núcleos reticulares excitadores del mesencéfalo y

la protuberancia superior parece liberarse de la inhibición, lo que provoca un intenso estado de vigilia. De hecho, a veces las lesiones del hipotálamo anterior pueden provocar una vigilia tan intensa que el animal muere de agotamiento.

Otras posibles sustancias transmisoras relacionadas con el sueño. Los experimentos han demostrado que el líquido cefalorraquídeo y la sangre u orina de animales que se han mantenido despiertos durante varios días contienen una sustancia o sustancias que causarán sueño cuando se inyectan en el sistema ventricular del cerebro de otro animal. Una sustancia probable se ha identificado como*péptido de muramilo,* una sustancia de bajo peso molecular que se acumula en el líquido cefalorraquídeo y la orina en animales que se mantienen despiertos durante varios días. Cuando solo se inyectan microgramos de esta sustancia que produce el sueño en el tercer ventrículo, se produce un sueño casi natural en unos pocos minutos y el animal puede permanecer dormido durante varias horas.

Otra sustancia que tiene efectos similares para provocar el sueño es *péptido inductor del sueño delta*, un nonapéptido que se encuentra en el líquido cefalorraquídeo después de la estimulación eléctrica del tálamo para inducir el sueño. Se han aislado varios otros factores potenciales del sueño, en su mayoría péptidos, del líquido cefalorraquídeo o de los tejidos neuronales del tallo cerebral de los animales que se mantienen despiertos durante días. Es posible que la vigilia prolongada provoque la acumulación progresiva de un factor del sueño o de factores en el tronco encefálico o en el líquido cefalorraquídeo que conducen al sueño.

Posible causa del sueño REM. No se comprende por qué el sueño REM interrumpe periódicamente el sueño de ondas lentas. Sin embargo, los fármacos que imitan la acción de la acetilcolina aumentan la aparición del sueño REM. Por lo tanto, se ha postulado que las grandes neuronas secretoras de acetilcolina en la formación reticular del tronco encefálico superior podrían, a través de sus extensas fibras eferentes, activar muchas porciones del cerebro. En teoría, este mecanismo podría provocar el aumento de la actividad que se produce en determinadas regiones del cerebro durante el sueño REM, aunque las señales no se canalicen de forma adecuada en el cerebro para provocar la conciencia normal que es característica de la vigilia.

Ciclo entre el sueño y la vigilia

Las discusiones anteriores solo han identificado áreas neuronales, transmisores y mecanismos relacionados con el sueño; no han explicado el funcionamiento cíclico y recíproco del ciclo sueño-vigilia. Todavía no hay una explicación definitiva. Por lo tanto, podríamos sugerir el siguiente mecanismo posible para causar el ciclo de sueño-vigilia.

Cuando los centros del sueño están *no* activados, los núcleos activadores reticulares mesencefálicos y de la pontila superior se liberan de la inhibición, lo que permite que los núcleos activadores reticulares se vuelvan espontáneamente activos. Esta actividad espontánea a su vez excita tanto la corteza cerebral como el sistema nervioso periférico, los cuales envían numerosos *retroalimentación positiva* señales de vuelta a los mismos núcleos activadores reticulares para activarlos aún más. Por lo tanto, una vez que comienza la vigilia, tiene una tendencia natural a sostenerse debido a toda esta actividad de retroalimentación positiva.

Luego, después de que el cerebro permanece activado durante muchas horas, es de suponer que incluso las neuronas del sistema de activación se fatigan. En consecuencia, el ciclo de retroalimentación positiva entre los núcleos reticulares mesencefálicos y la corteza cerebral se desvanece y los efectos promotores del sueño de los centros del sueño se hacen cargo, lo que lleva a una transición rápida de la vigilia al sueño.

Esta teoría general podría explicar las rápidas transiciones del sueño a la vigilia y de la vigilia al sueño. También podría explicar la excitación, es decir, el insomnio que se produce cuando la mente de una persona se preocupa por un pensamiento, y el estado de vigilia que produce la actividad física corporal.

Papel de las neuronas de orexina en la excitación y la vigilia.
Orexina (también llamado *hipocretina)* es producido por neuronas en el hipotálamo que proporcionan información excitadora a muchas otras áreas del cerebro donde hay receptores de orexina. Las neuronas de orexina son más activas durante la vigilia y casi dejan de dispararse durante el sueño REM y de onda lenta. Pérdida de la señalización de orexina como resultado de receptores de orexina defectuosos o destrucción de neuronas productoras de orexina.*narcolepsia*, un trastorno del sueño caracterizado por una abrumadora somnolencia diurna y ataques repentinos de sueño que pueden ocurrir, incluso cuando una persona está hablando o trabajando. Los pacientes con narcolepsia también pueden experimentar una pérdida repentina del tono muscular.*(cataplejía)* que puede ser parcial o incluso lo suficientemente grave como para causar parálisis durante el ataque. Estas observaciones apuntan a un papel importante de las neuronas de orexina en el mantenimiento de la vigilia, pero su contribución al ciclo diario normal entre el sueño y la vigilia no está clara.

EL SUEÑO TIENE FUNCIONES FISIOLÓGICAS IMPORTANTES

Hay pocas dudas de que el sueño tiene funciones importantes. Existe en todos los mamíferos, y después de la privación total suele haber un período de sueño de "recuperación" o "recuperación"; después de la privación selectiva del sueño REM o de ondas lentas, también hay un rebote selectivo de estas etapas específicas del sueño. Incluso una restricción leve del sueño durante unos días puede degradar el rendimiento físico y cognitivo, la productividad general y la salud de una persona. El papel esencial del sueño en la homeostasis se demuestra quizás más vívidamente por el hecho de que las ratas privadas de sueño durante 2 a 3 semanas pueden morir. A pesar de la importancia obvia del sueño, nuestra comprensión de por qué el sueño es una parte esencial de la vida sigue siendo limitada.

El sueño causa dos tipos principales de efectos fisiológicos: primero, efectos sobre el sistema nervioso y, segundo, efectos sobre otros sistemas funcionales del cuerpo. Los mamíferos, e incluso los animales invertebrados, duermen más en el contexto de enfermedades tanto infecciosas como no infecciosas. Se ha sugerido que el sueño inducido por la enfermedad es una respuesta beneficiosa que desvía los recursos energéticos del organismo de las demandas neuronales y motoras para combatir las agresiones infecciosas o perjudiciales.

La falta de sueño ciertamente afecta las funciones del sistema nervioso central. La vigilia prolongada a menudo se asocia con un mal funcionamiento progresivo de los procesos de pensamiento y, a veces, incluso causa actividades de comportamiento anormales. Todos estamos familiarizados con el aumento de la lentitud del pensamiento que se produce hacia el final de un período prolongado de vigilia, pero además, una persona puede volverse irritable o incluso psicótica después de una vigilia forzada. Por lo tanto, podemos suponer que el sueño de múltiples formas restaura tanto los niveles normales de actividad cerebral como el "equilibrio" normal entre las diferentes funciones del sistema nervioso central.

Se ha postulado que el sueño cumple muchas funciones, incluidas las siguientes: (1) maduración neuronal; (2) facilitación del aprendizaje o la memoria; (3) borrado selectivo de sinapsis para "olvidar" información sin importancia que podría saturar la red sináptica; (4) cognición; (5) eliminación de productos de desecho metabólicos generados por la actividad neuronal en el cerebro despierto; y (6) conservación de la energía metabólica. Existe alguna evidencia para cada una de estas funciones, pero la evidencia que respalda cada una de estas ideas ha sido cuestionada. Podríamos postular que*el principal valor del sueño es restablecer los equilibrios naturales entre los centros neuronales,* que es necesario para la salud en general*.* Sin embargo, las funciones fisiológicas específicas del sueño siguen siendo un misterio y son objeto de mucha investigación.

Ondas cerebrales

Las grabaciones eléctricas de la superficie del cerebro o incluso de la superficie exterior de la cabeza demuestran que existe una actividad eléctrica continua en el cerebro. Tanto la intensidad como los patrones de esta actividad eléctrica están determinados por el nivel de excitación de diferentes partes del cerebro que resultan de*sueño, vigilia,* o trastornos cerebrales como *epilepsia* o incluso *psicosis.* Las ondulaciones en los potenciales eléctricos registrados, que se muestran en**Figura 60-2.**, son llamados *ondas cerebrales,* y el registro completo se llama *electroencefalograma* (EEG).

Las intensidades de las ondas cerebrales registradas desde la superficie del cuero cabelludo oscilan entre 0 y 200 microvoltios, y sus frecuencias van desde una vez cada pocos segundos hasta 50 o más por segundo. El carácter de las ondas depende del grado de actividad en las partes respectivas de la corteza cerebral, y las ondas cambian marcadamente entre los estados de vigilia y sueño y coma.

La mayor parte del tiempo, las ondas cerebrales son irregulares y no se puede discernir un patrón específico en el EEG. En otras ocasiones, aparecen patrones distintos, algunos de los cuales son característicos de anomalías específicas del cerebro, como la epilepsia, que se comenta más adelante.

En personas sanas, la mayoría de las ondas del EEG se pueden clasificar como *alfa, beta, theta,* y *ondas delta,* que se muestran en **Figura 60-2.**.

Ondas alfa son ondas rítmicas que ocurren en frecuencias entre 8 y 13 ciclos / seg y se encuentran en los EEG de casi todos los adultos sanos cuando están despiertos y en un estado de reposo tranquilo de cerebración. Estas ondas ocurren con mayor intensidad en la región occipital, pero también se pueden registrar en las regiones parietal y frontal del cuero cabelludo.

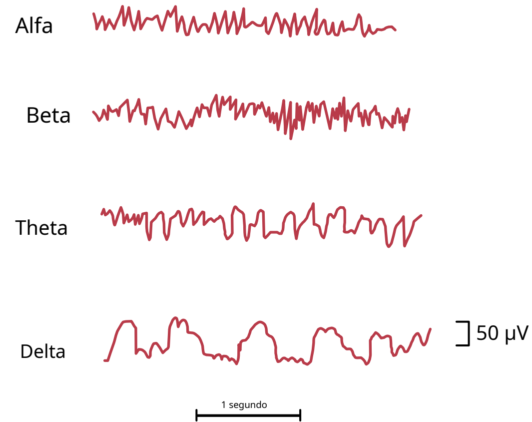


Figura 60-2. Diferentes tipos de ondas cerebrales en el electroencefalograma normal.

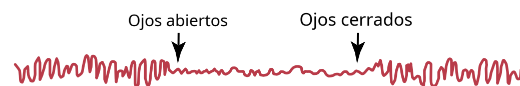


Figura 60-3. Reemplazo del ritmo alfa por un ritmo beta asincrónico de bajo voltaje cuando los ojos están abiertos.

Su voltaje suele ser de unos 50 microvoltios. Durante el sueño profundo, las ondas alfa desaparecen.

Cuando la atención de la persona despierta se dirige a algún tipo específico de actividad mental, las ondas alfa son reemplazadas por asincrónicas, de mayor frecuencia pero de menor voltaje. *ondas beta.* **Figura 60-3.** muestra el efecto sobre las ondas alfa de simplemente abrir los ojos con luz brillante y luego cerrarlos. Tenga en cuenta que las sensaciones visuales provocan el cese inmediato de las ondas alfa y que estas ondas son reemplazadas por ondas beta asíncronas de bajo voltaje.

Ondas beta ocurren a frecuencias superiores a 14 ciclos / seg y tan altas como 80 ciclos / seg. Se registran principalmente en las regiones parietal y frontal durante la activación específica de estas partes del cerebro.

Ondas theta tienen frecuencias entre cuatro y 7 ciclos / seg. Ocurren normalmente en las regiones parietal y temporal en los niños, pero también ocurren durante el estrés emocional en algunos adultos, particularmente durante la decepción y la frustración. Las ondas theta también ocurren en muchos trastornos cerebrales, a menudo en estados cerebrales degenerativos.

Ondas delta incluyen todas las ondas del electroencefalograma con frecuencias inferiores a 3,5 ciclos / seg, y a menudo tienen voltajes de dos a cuatro veces mayores que la mayoría de los otros tipos de ondas cerebrales. Ocurren en el sueño muy profundo, en la infancia y en personas con enfermedades cerebrales orgánicas graves. También ocurren en la corteza de animales que han tenido transecciones subcorticales en las que la corteza cerebral está separada del tálamo. Por lo tanto, las ondas delta pueden ocurrir estrictamente en la corteza independientemente de las actividades en las regiones inferiores del cerebro.

Origen de las ondas cerebrales

La descarga de una sola neurona o fibra nerviosa en el cerebro nunca puede registrarse desde la superficie de la cabeza. En cambio, muchos miles o incluso millones de neuronas o fibras*debe disparar sincrónicamente* para que los potenciales de las neuronas o fibras individuales se sumen lo suficiente como para ser registrados a través del cráneo. Por tanto, la intensidad del cerebro

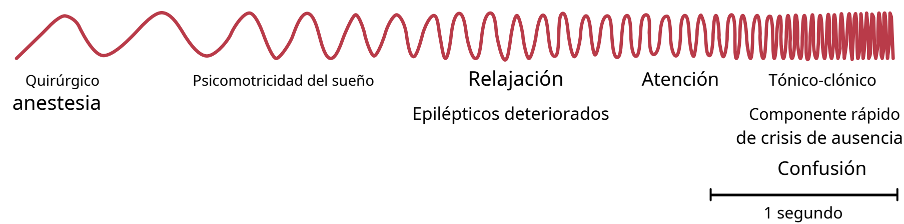


Figura 60-4. Efecto de diversos grados de actividad cerebral sobre el ritmo básico del electroencefalograma.

Las ondas del cuero cabelludo están determinadas principalmente por el número de neuronas y fibras que disparan *en sincronía* entre sí, no por el nivel total de actividad eléctrica en el cerebro. De hecho, fuerte *no sincrónico* Las señales nerviosas a menudo se anulan entre sí en las ondas cerebrales registradas debido a polaridades opuestas. Este fenómeno se demuestra en**Figura 60-3.**, que muestra, cuando los ojos estaban cerrados, descarga sincrónica de muchas neuronas en la corteza cerebral a una frecuencia de aproximadamente 12 / seg, causando así *ondas alfa.* Luego, cuando se abrieron los ojos, la actividad del cerebro aumentó enormemente, pero la sincronización de las señales se hizo tan pequeña que las ondas cerebrales se anulaban principalmente entre sí. El efecto resultante fue ondas de bajo voltaje de frecuencia generalmente alta pero irregular, la*ondas beta.*

Origen de las ondas alfa. Las ondas alfa *no* ocurren en la corteza cerebral sin conexiones corticales con el tálamo. Por el contrario, la estimulación en la capa inespecífica de*núcleos reticulares* que rodean el tálamo o en núcleos "difusos" en el interior del tálamo a menudo establecen ondas eléctricas en el sistema tálamocortical a una frecuencia entre 8 y 13 / seg, que es la frecuencia natural de las ondas alfa. Por lo tanto, se cree que las ondas alfa son el resultado de una oscilación de retroalimentación espontánea en este sistema talamocortical difuso, que posiblemente también incluya el sistema de activación reticular en el tallo cerebral. Esta oscilación presumiblemente causa la periodicidad de las ondas alfa y la activación sincrónica de literalmente millones de neuronas corticales durante cada onda.

Origen de las ondas delta. La sección de los tractos de fibra desde el tálamo hasta la corteza cerebral, que bloquea la activación talámica de la corteza y, por lo tanto, elimina las ondas alfa, sin embargo, no bloquea las ondas delta en la corteza. Esto indica que algún mecanismo de sincronización puede ocurrir en el sistema neuronal cortical por sí mismo, principalmente independiente de las estructuras inferiores del cerebro, para causar las ondas delta.

Las ondas delta también ocurren durante el sueño profundo de ondas lentas, lo que sugiere que la corteza se libera principalmente de las influencias activadoras del tálamo y otros centros inferiores.

Efecto de los diferentes niveles de actividad cerebral sobre la frecuencia del EEG

Existe una correlación general entre el nivel de actividad cerebral y la frecuencia media del ritmo del EEG, aumentando progresivamente la frecuencia media a medida que aumenta el grado de actividad. Esto se demuestra en**Figura 60-4.**, que muestra la existencia de ondas delta en anestesia quirúrgica y sueño profundo, ondas theta en estados psicomotores, ondas alfa durante estados de relajación y ondas beta durante períodos de intensa actividad mental o susto. *Durante los períodos de actividad mental, las ondas generalmente se vuelven asincrónicas en lugar de sincrónicas, por lo que el voltaje cae considerablemente a pesar de una actividad cortical notablemente aumentada,* como se muestra en **Figura 60-3.**.

Cambios en el EEG en diferentes etapas de vigilia y sueño

Figura 60-1. muestra patrones típicos de EEG en diferentes etapas de vigilia y sueño. La vigilia alerta se caracteriza por alta frecuencia*ondas beta,* mientras que la vigilia tranquila suele asociarse con *ondas alfa,* como lo demuestran los dos primeros EEG de la figura.

El sueño de ondas lentas se divide en cuatro etapas. En la primera etapa, una etapa de sueño ligero, el voltaje de las ondas EEG se vuelve bajo. Esta etapa está rota por "*husillos para dormir*"(Es decir, ráfagas cortas en forma de huso de ondas alfa que ocurren periódicamente). En las etapas 2, 3 y 4 del sueño de ondas lentas, la frecuencia del EEG se vuelve progresivamente más lenta hasta que alcanza una frecuencia de sólo una a tres ondas por segundo en la etapa 4; estas olas son*ondas delta.*

Figura 60-1. también muestra el EEG durante el sueño REM. A menudo es difícil diferenciar este patrón de ondas cerebrales y el de una persona activa y despierta. Las ondas son irregulares y de alta frecuencia, lo que normalmente sugiere una actividad nerviosa desincronizada que se encuentra en el estado de vigilia. Por lo tanto, el sueño REM se denomina frecuentemente*sueño desincronizado* porque hay una falta de sincronía en el disparo de las neuronas a pesar de una actividad cerebral significativa.

Convulsiones y epilepsia

Las convulsiones son alteraciones temporales de la función cerebral causadas por una actividad neuronal excesiva y descontrolada. Dependiendo de la distribución de las descargas neuronales, las manifestaciones convulsivas pueden variar desde fenómenos experienciales que son apenas perceptibles hasta convulsiones dramáticas. Estos temporales*sintomático* las convulsiones no suelen persistir si se corrige el trastorno subyacente. Pueden ser causadas por múltiples afecciones neurológicas o médicas, tales como trastornos electrolíticos agudos, hipoglucemia, fármacos (por ejemplo, cocaína), eclampsia, insuficiencia renal, encefalopatía hipertensiva, meningitis, etc. Aproximadamente del 5% al 10% de la población tendrá al menos una convulsión en su vida.

A diferencia de las convulsiones sintomáticas, *epilepsia* es una condición crónica de *convulsiones recurrentes* que también puede variar desde síntomas breves y casi indetectables hasta períodos de fuertes temblores y convulsiones. La epilepsia no es una sola enfermedad. Sus síntomas clínicos son heterogéneos y reflejan múltiples mecanismos fisiopatológicos subyacentes que causan disfunción y lesiones cerebrales, como traumatismos, accidentes cerebrovasculares, tumores, infecciones o cambios degenerativos. Los factores hereditarios parecen ser importantes, aunque en muchos pacientes no se puede identificar una causa específica y pueden coexistir varios factores, lo que refleja una patología cerebral adquirida y una predisposición genética. Se estima que la epilepsia afecta aproximadamente al 1% de la población, o 65 millones de personas en todo el mundo.

En un nivel básico, un ataque epiléptico es causado por una interrupción del equilibrio normal entre las corrientes inhibitorias y excitadoras o la transmisión en una o más regiones del cerebro. Los fármacos o factores patológicos que aumentan la excitación neuronal o deterioran la inhibición tienden a ser *epileptogénico* (es decir, predispone a una persona a la epilepsia), mientras que los fármacos antiepilépticos eficaces atenúan la excitación y facilitan la inhibición. En los casos en que una persona tiene una lesión cerebral debido a un traumatismo, un derrame cerebral o una infección, puede haber un retraso de varios meses o años después de la lesión antes de que comiencen las convulsiones.

Las convulsiones epilépticas se pueden clasificar en dos tipos principales: (1) *convulsiones focales* (también llamado *convulsiones parciales*) que se limitan a un área focal de un hemisferio cerebral, y (2) *convulsiones generalizadas* que involucran de manera difusa ambos hemisferios de la corteza cerebral. Sin embargo, las convulsiones parciales a veces pueden convertirse en convulsiones generalizadas.

Convulsiones epilépticas focales (parciales)

Las convulsiones epilépticas focales comienzan en una pequeña región localizada de la corteza cerebral o estructuras más profundas del cerebro y el tronco encefálico y tienen manifestaciones clínicas que reflejan la función del área cerebral afectada. Muy a menudo, la epilepsia focal es el resultado de alguna lesión orgánica localizada o anomalía funcional, como (1) tejido cicatricial en el cerebro que tira del tejido neuronal adyacente, (2) un tumor que comprime un área del cerebro, (3) un área destruida de tejido cerebral, o (4) circuitos locales alterados congénitamente.

Estas lesiones pueden promover descargas extremadamente rápidas en las neuronas locales; cuando la tasa de descarga se eleva por encima de varios cientos por segundo, las ondas sincrónicas comienzan a extenderse por las regiones corticales adyacentes. Estas ondas presumiblemente resultan de *circuitos reverberantes localizados* que pueden reclutar gradualmente áreas adyacentes de la corteza hacia la zona de descarga epiléptica. El proceso se propaga a las áreas adyacentes a una velocidad que va desde unos pocos milímetros por minuto hasta varios centímetros por segundo.

Las convulsiones focales pueden extenderse localmente desde un foco o de forma más remota a la corteza contralateral y las áreas subcorticales del cerebro a través de proyecciones hacia el tálamo, que tiene conexiones generalizadas en ambos hemisferios (**Figura 60-5.** Cuando una onda de excitación de este tipo se extiende por la corteza motora, provoca una "marcha" progresiva de contracciones musculares en el lado opuesto del cuerpo, comenzando de manera más característica en la región de la boca y avanzando progresivamente hacia las piernas, pero en otras ocasiones marchando hacia abajo. en la dirección opuesta. Este fenómeno se llama *Jacksonianmarch.*

Las convulsiones focales a menudo se clasifican como *convulsiones parciales simples* cuando no hay un cambio importante en la conciencia o como *convulsiones parciales complejas* cuando la conciencia está alterada. Las convulsiones parciales simples pueden estar precedidas por una *aura*, con sensaciones como el miedo, seguidas de signos motores, como sacudidas rítmicas o movimientos tónicos de rigidez de una parte del cuerpo. Un ataque epiléptico focal puede permanecer confinado a una sola área del cerebro, a menudo el lóbulo temporal, pero en algunos casos las señales fuertes se propagan desde la región focal y la persona puede perder el conocimiento. Las convulsiones parciales complejas también pueden comenzar con un aura seguida de un deterioro de la conciencia y movimientos repetitivos extraños *(automatismos),* como masticar o relamerse los labios. Después de recuperarse de la convulsión, es posible que la persona no recuerde el ataque, excepto por el aura.

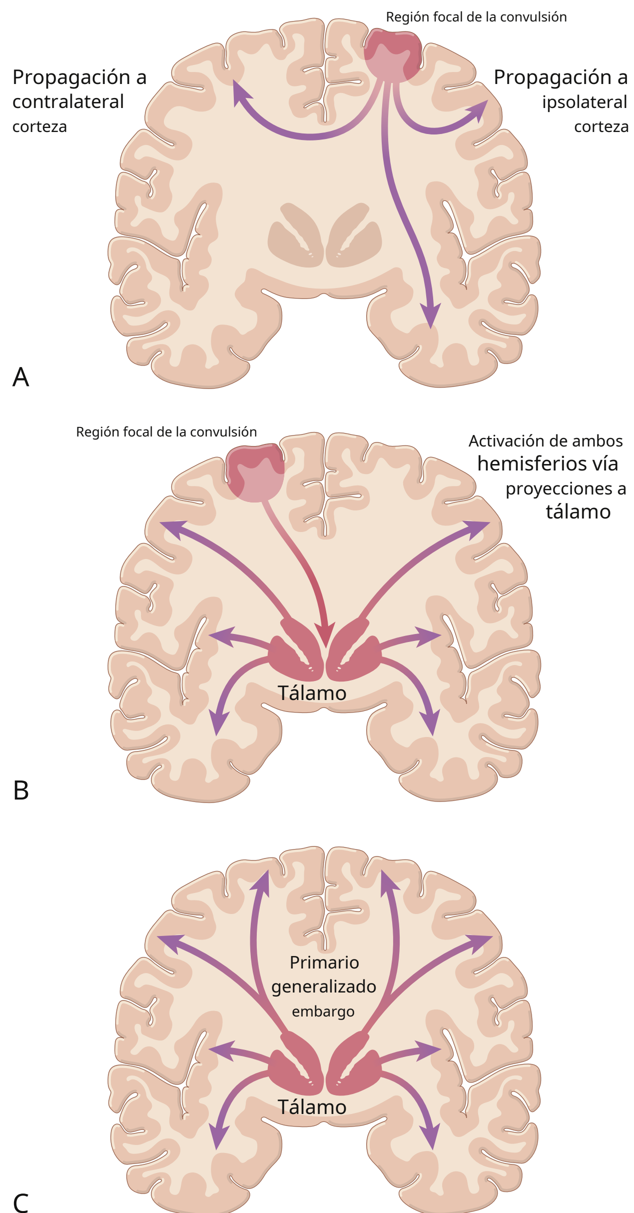


Figura 60-5. A, La propagación de convulsiones desde regiones focales de la corteza puede ocurrir a través de fibras en el mismo hemisferio cerebral o fibras que se conectan a la corteza contralateral. **B,** La generalización secundaria de una convulsión focal a veces puede ocurrir por diseminación a áreas subcorticales a través de proyecciones al tálamo, lo que resulta en la activación de ambos hemisferios. **C,** La convulsión generalizada primaria se propaga rápida y simultáneamente a ambos hemisferios cerebrales a través de interconexiones entre el tálamo y la corteza.

El tiempo después de la convulsión, antes del regreso de la función neurológica normal, se llama *período postictal.*

Psicomotor, lóbulo temporal, y *convulsiones límbicas* son términos que se han utilizado en el pasado para describir muchos de los comportamientos que ahora se clasifican como convulsiones parciales complejas. Sin embargo, estos términos no son sinónimos. Las convulsiones parciales complejas pueden surgir de regiones distintas del lóbulo temporal y no siempre afectan al sistema límbico. Además, los automatismos (el elemento "psicomotor") no siempre están presentes en las crisis parciales complejas. Los ataques de este tipo con frecuencia involucran parte de la porción límbica del

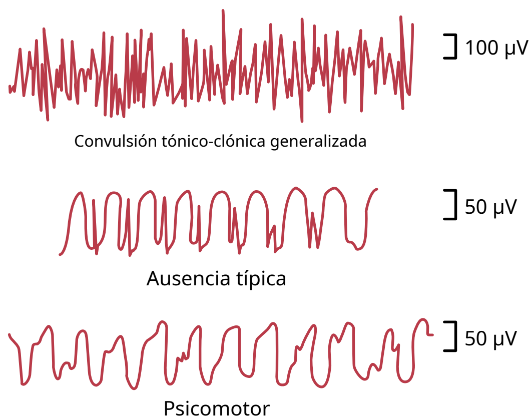


Figura 60-6. Electroencefalogramas en diferentes tipos de epilepsia.

cerebro, como el hipocampo, la amígdala, el tabique y / o porciones de la corteza temporal.

El rastreo más bajo de **Figura 60-6.** demuestra un EEG típico durante una convulsión psicomotora, mostrando una onda rectangular de baja frecuencia con una frecuencia entre 2 y 4 / seg y con ondas ocasionales superpuestas de 14 / seg.

Convulsiones generalizadas

Las convulsiones epilépticas generalizadas se caracterizan por descargas neuronales difusas, excesivas e incontroladas que al principio se diseminan rápida y simultáneamente a ambos hemisferios cerebrales a través de interconexiones entre el tálamo y la corteza (**Figura 60-5.**). Sin embargo, a veces es clínicamente difícil distinguir entre una convulsión generalizada primaria y una convulsión focal que se propaga rápidamente. Las convulsiones generalizadas se subdividen principalmente sobre la base de las manifestaciones motoras ictales que, a su vez, dependen del grado en que las regiones subcorticales y del tronco encefálico participan en la convulsión.

Convulsiones tónico-clónicas generalizadas (Grand Mal))

Convulsiones tónico-clónicas generalizadas, previamente llamado *convulsiones de gran mal*, se caracterizan por una pérdida abrupta del conocimiento y descargas neuronales extremas en todas las áreas del cerebro: la corteza cerebral, las partes más profundas del cerebro e incluso el tronco encefálico. Además, las descargas transmitidas hasta la médula espinal a veces provocan *convulsiones tónicas* de todo el cuerpo, seguido hacia el final del ataque por contracciones musculares tónicas y espasmódicas alternas llamadas *convulsiones tónico-clónicas.* A menudo, la persona se muerde o “se traga” la lengua y puede tener dificultad para respirar, a veces hasta el punto de producir cianosis. Además, las señales transmitidas desde el cerebro a las vísceras con frecuencia provocan la micción y la defecación.

La convulsión tónico-clónica generalizada habitual dura desde unos pocos segundos hasta 3 a 4 minutos. También se caracteriza por *depresión posconvulsivo* de todo el sistema nervioso; la persona permanece en estupor durante 1 minuto a muchos minutos después de que termina el ataque de convulsión y luego a menudo permanece severamente fatigada y dormida durante horas a partir de entonces.

La mejor grabación de **Figura 60-6.** muestra un EEG típico de casi cualquier región de la corteza durante la fase tónica de la convulsión tónico-clónica generalizada. Esto demuestra que las descargas de alto voltaje y alta frecuencia ocurren en toda la corteza. Además, el mismo tipo de descarga ocurre en ambos lados del cerebro al mismo tiempo, lo que demuestra que el circuito neuronal anormal responsable del ataque involucra fuertemente las regiones basales del cerebro que impulsan las dos mitades del cerebro simultáneamente.

Los registros eléctricos del tálamo, así como de la formación reticular del tronco encefálico durante la convulsión tónico-clónica generalizada, muestran una actividad típica de alto voltaje en ambas áreas similar a la registrada en la corteza cerebral. Por lo tanto, una convulsión tónico-clónica generalizada implica presumiblemente no solo una activación anormal del tálamo y la corteza cerebral, sino también una activación anormal en las porciones del tallo cerebral subtalámico del sistema de activación del cerebro.

¿Qué inicia una convulsión tónico-clónica generalizada? La mayoría de las convulsiones generalizadas son *idiopático* lo que significa que se desconoce la causa. Muchas personas que tienen ataques tónico-clónicos generalizados tienen una predisposición hereditaria a la epilepsia, una predisposición que ocurre en aproximadamente 1 de cada 100 personas. En estas personas, los factores que pueden aumentar la excitabilidad de los circuitos anormales "epileptogénicos" lo suficiente como para precipitar los ataques incluyen (1) fuertes estímulos emocionales, (2) alcalosis causada por sobrerrespiración, (3) drogas, (4) fiebre y (5)) ruidos fuertes o luces intermitentes.

Incluso en personas que no están genéticamente predispuestas, ciertos tipos de lesiones traumáticas en casi cualquier parte del cerebro pueden causar un exceso de excitabilidad de áreas cerebrales locales, como discutiremos en breve. Estas áreas locales del cerebro también transmiten a veces señales a los sistemas de activación del cerebro para provocar convulsiones tónico-clónicas.

¿Qué detiene el ataque tónico-clónico generalizado? los Se presume que la hiperactividad neuronal extrema durante un ataque tónico-clónico es causada por la activación simultánea masiva de muchas vías neuronales reverberantes en todo el cerebro. Aunque los factores que terminan con el ataque no se comprenden bien, es probable que*inhibición activa* ocurre por neuronas inhibidoras que han sido activadas por el ataque.

Convulsiones de ausencia (convulsiones de Petit Mal)

Convulsiones de ausencia, anteriormente llamado *convulsiones de pequeño mal*, por lo general comienzan en la niñez o la adolescencia temprana y representan del 15% al 20% de los casos de epilepsia en niños. Las convulsiones de ausencia casi con certeza involucran el sistema de activación del cerebro talamocortical. Por lo general, se caracterizan por 3 a 30 segundos de inconsciencia o disminución de la conciencia, durante los cuales la persona a menudo mira fijamente y tiene contracciones de los músculos en forma de espasmos, generalmente en la región de la cabeza, especialmente parpadeo de los ojos; a esta fase le sigue un rápido retorno de la conciencia y la reanudación de las actividades anteriores. La secuencia total se llama*síndrome de ausencia* o *ausencia de epilepsia*.

El paciente puede tener uno de estos ataques en muchos meses o, en casos raros, puede tener una serie rápida de ataques, uno tras otro. El curso habitual es que las crisis de ausencia aparezcan primero durante la infancia o la adolescencia y luego desaparezcan a la edad de 30 años. En ocasiones, una convulsión de ausencia iniciará un ataque tónico-clónico generalizado (gran mal).

El patrón de ondas cerebrales en una persona con epilepsia convulsiva de ausencia se demuestra por el registro medio de **Figura 60-6.**, que se caracteriza por un *patrón de pico y cúpula.* El pico y la cúpula se pueden grabar en la mayoría o en todos los

corteza cerebral, que muestra que la convulsión involucra gran parte o la mayor parte del sistema de activación talamocortical del cerebro. De hecho, los estudios en animales sugieren que es el resultado de la oscilación de (1) neuronas reticulares talámicas inhibidoras (que son *inhibitorio* neuronas productoras de ácido gamma-aminobutírico [GABA]) y (2) *excitador* neuronas talamocorticales y corticotalámicas.

Tratamiento de la epilepsia

La mayoría de los fármacos actualmente disponibles que se utilizan para tratar la epilepsia parecen bloquear el inicio o la propagación de las convulsiones, aunque se desconoce el modo de acción preciso de algunos fármacos o puede implicar múltiples acciones. Algunos de los principales efectos de varios fármacos antiepilépticos son los siguientes:
(1) bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje (p. Ej., Carbamazepina y fenitoína); (2) corrientes de calcio alteradas (por ejemplo, etosuximida); (3) un aumento en la actividad de GABA (por ejemplo, fenobarbital y benzodiazepinas); (4) inhibición de los receptores de glutamato, el neurotransmisor excitador más prevalente (por ejemplo, perampanel); y (5) múltiples mecanismos de acción (p. ej., valproato y topiramato, que bloquean los canales de sodio dependientes del voltaje y aumentan los niveles de GABA en el cerebro). La elección del fármaco antiepiléptico recomendado por las guías actuales depende del tipo de convulsión, la edad del paciente y otros factores, pero la corrección de la causa subyacente de las convulsiones es la mejor opción cuando es posible.

Por lo general, la epilepsia se puede controlar con los medicamentos adecuados. Sin embargo, cuando la epilepsia es médicamente intratable y no responde a los tratamientos, el EEG a veces se puede utilizar para localizar ondas punzantes anormales que se originan en áreas de enfermedad cerebral orgánica que predisponen a ataques epilépticos focales. Una vez que se encuentra dicho punto focal, la escisión quirúrgica del foco con frecuencia previene futuros ataques.

Funciones de los sistemas neurotransmisores específicos en los trastornos cerebrales

Los estudios clínicos de pacientes con diferentes psicosis o diferentes tipos de demencia han sugerido que muchas de estas afecciones son el resultado de una función disminuida de las neuronas que secretan un neurotransmisor específico. El uso de fármacos apropiados para contrarrestar la pérdida del neurotransmisor respectivo ha tenido éxito en el tratamiento de algunos pacientes.

En Capitulo 57, discutimos la causa del Parkinson enfermedad, que resulta de la pérdida de neuronas en la sustancia negra, cuyas terminaciones nerviosas secretan *dopamina* en el núcleo caudado y putamen. También enCapitulo 57, señalamos que en la enfermedad de Huntington, la pérdida de neuronas secretoras de GABA y neuronas secretoras de acetilcolina se asocia con *patrones motores anormales específicos* más *demencia* ocurriendo en el mismo paciente.

Depresión y psicosis maníaco-depresivas: disminución de la actividad de los sistemas neurotransmisores de norepinefrina y serotonina

Se ha acumulado evidencia que sugiere que *psicosis de depresión mental,* que ocurre en más de 8 millones de personas en los Estados Unidos, podría ser causado por *disminución de la formación en el cerebro de norepinefrina o serotonina, o ambas*. (Nuevas pruebas han implicado a otros neurotransmisores.) Los pacientes deprimidos experimentan síntomas de dolor, infelicidad, desesperación y miseria. Además, a menudo pierden el apetito y el deseo sexual y padecen insomnio severo. A menudo se asocia con estos síntomas un estado de agitación psicomotora a pesar de la depresión.

Números moderados de *neuronas secretoras de norepinefrina* se encuentran en el tronco encefálico, especialmente en el *locus ceruleus.* Estas neuronas envían fibras hacia arriba a la mayor parte del sistema límbico del cerebro, el tálamo y la corteza cerebral. Además, muchos *neuronas productoras de serotonina* ubicado en el *núcleos del rafe de la línea media* de la protuberancia inferior y la médula envían fibras a muchas áreas del sistema límbico y a algunas otras áreas del cerebro.

Una razón principal para creer que la depresión podría ser causada por la actividad disminuida de las neuronas secretoras de norepinefrina y serotonina es que los fármacos que bloquean la secreción de norepinefrina y serotonina, como la reserpina, con frecuencia causan depresión. Por el contrario, alrededor del 70% de los pacientes depresivos pueden tratarse eficazmente con fármacos que aumentan los efectos excitadores de la noradrenalina y la serotonina en las terminaciones nerviosas, por ejemplo, de la siguiente manera: (1) *inhibidores de la monoaminooxidasa,* que bloquean la destrucción de la noradrenalina y la serotonina una vez que se forman, y (2) *antidepresivos tricíclicos,* tal como *imipramina* y *amitriptilina,* que bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina por las terminaciones nerviosas para que estos transmisores permanezcan activos durante períodos más prolongados después de la secreción.

Algunos pacientes con depresión mental alternan entre depresión y manía, que se llama *trastorno bipolar* o *psicosis maníaco-depresiva,* y menos pacientes presentan sólo manía sin episodios depresivos. Los fármacos que disminuyen la formación o la acción de la noradrenalina y la serotonina, como los compuestos de litio, pueden ser eficaces para tratar la fase maníaca de la enfermedad.

Se presume que los sistemas de noradrenalina y serotonina normalmente proporcionan impulso a las áreas límbicas del cerebro para aumentar la sensación de bienestar de una persona y crear felicidad, satisfacción, buen apetito, deseo sexual apropiado y equilibrio psicomotor, aunque en exceso. algo bueno puede causar manía. En apoyo de este concepto está el hecho de que los centros de placer y recompensa del hipotálamo y las áreas circundantes reciben un gran número de terminaciones nerviosas de los sistemas de noradrenalina y serotonina.

Esquizofrenia: posible función exagerada de parte del sistema de la dopamina

La esquizofrenia se presenta en muchas variedades. Uno de los tipos más comunes se observa en la persona que escucha voces y tiene delirios, miedo intenso u otro tipo de sentimientos que son irreales. Muchos esquizofrénicos son muy paranoicos, con un sentido de persecución de fuentes externas. Pueden desarrollar un habla incoherente, disociación de ideas y secuencias anormales de pensamiento, y a menudo se retraen, a veces con una postura anormal e incluso rigidez.

Hay razones para creer que la esquizofrenia resulta de una o más de tres posibilidades: (1) múltiples áreas en la corteza cerebral *lóbulos prefrontales* en el que las señales neuronales se han bloqueado o donde el procesamiento de las señales se vuelve disfuncional debido a que muchas sinapsis normalmente excitadas por el neurotransmisor *glutamato* pierden su capacidad de respuesta a este transmisor; (2) excitación excesiva de un grupo de neuronas que secretan*dopamina* en los centros conductuales del cerebro, incluso en los lóbulos frontales; y / o (3) función anormal de una parte crucial del cerebro *sistema límbico de control del comportamiento centrado en el hipocampo.*

La razón para creer que los lóbulos prefrontales están involucrados en la esquizofrenia es que se puede inducir un patrón de actividad mental similar al esquizofrénico en los monos haciendo múltiples lesiones diminutas en áreas extensas de los lóbulos prefrontales.

La dopamina se ha relacionado con la esquizofrenia porque se desarrollan síntomas similares a los esquizofrénicos en muchos pacientes con enfermedad de Parkinson cuando son tratados con el medicamento llamado *l-dopa.* Este medicamento libera dopamina en el cerebro, lo que es ventajoso para tratar la enfermedad de Parkinson, pero al mismo tiempo deprime varias porciones de los lóbulos prefrontales y otras áreas relacionadas.

Se ha sugerido que en personas con esquizofrenia, el exceso de dopamina es secretado por un grupo de neuronas secretoras de dopamina cuyos cuerpos celulares se encuentran en el tegmento ventral del mesencéfalo, medial y superior a la sustancia negra. Estas neuronas dan lugar a las llamadas *sistema dopaminérgico mesolímbico* que proyecta las fibras nerviosas y la secreción de dopamina hacia las porciones medial y anterior del sistema límbico, especialmente hacia el hipocampo, la amígdala, el núcleo caudado anterior y las porciones de los lóbulos prefrontales. Todas estas áreas son poderosos centros de control del comportamiento.

Una razón aún más convincente para creer que la esquizofrenia podría ser causada por un exceso de producción de dopamina es que muchos fármacos que son eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia, como la clorpromazina, el haloperidol y el tiotixeno, disminuyen la secreción de dopamina en las terminaciones nerviosas dopaminérgicas o disminuyen la efecto de la dopamina sobre las neuronas.

Finalmente, se descubrió la posible participación del hipocampo en la esquizofrenia cuando se supo que *en personas con esquizofrenia, el hipocampo a menudo se reduce de tamaño,* especialmente en el hemisferio dominante.

Enfermedad de Alzheimer: placas de amiloide y memoria deprimida

Enfermedad de Alzheimer se define como el envejecimiento prematuro del cerebro, que generalmente comienza en la mitad de la vida adulta y progresa rápidamente hasta una pérdida extrema de la capacidad mental, similar a la que se observa en la vejez. Las características clínicas de la enfermedad de Alzheimer incluyen (1) un tipo amnésico de deterioro de la memoria, (2) deterioro del lenguaje y (3) déficits visuoespaciales. Las anomalías motoras y sensoriales, las alteraciones de la marcha y las convulsiones son poco frecuentes hasta las últimas fases de la enfermedad. Un hallazgo constante en la enfermedad de Alzheimer es la pérdida de neuronas en la parte de la vía límbica que impulsa el proceso de la memoria. La pérdida de esta función de la memoria es devastadora.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo progresivo y fatal que da como resultado el deterioro de la capacidad de la persona para realizar las actividades de la vida diaria, así como una variedad de síntomas neuropsiquiátricos y alteraciones del comportamiento en las últimas etapas de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer generalmente requieren atención continua unos años después de que comienza la enfermedad.

La enfermedad de Alzheimer es una forma común de demencia en personas mayores; Se estima que más de 5,5 millones de personas en los Estados Unidos padecen este trastorno. Aproximadamente dos tercios de los estadounidenses con enfermedad de Alzheimer son mujeres. El porcentaje de personas con Alzheimer la enfermedad se duplica aproximadamente cada 5 años después de los 65 años, y alrededor del 30% de las personas de 85 años tienen la enfermedad.

La enfermedad de Alzheimer se asocia con la acumulación de péptido beta-amiloide cerebral. Patológicamente, uno encuentra mayores cantidades de *péptido beta-amiloide* en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. El péptido se acumula en*placas amiloides*, que varían en diámetro desde 10 micrómetros hasta varios cientos de micrómetros y se encuentran en áreas extensas del cerebro, incluso en la corteza cerebral, el hipocampo, los ganglios basales, el tálamo e incluso el cerebelo. Por tanto, la enfermedad de Alzheimer parece ser una enfermedad degenerativa metabólica.

Las siguientes observaciones sugieren un papel clave para la acumulación excesiva de péptido beta-amiloide en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer: (1) todas las mutaciones actualmente conocidas asociadas con la enfermedad de Alzheimer aumentan la producción de péptido beta-amiloide; (2) los pacientes con trisomía 21 (síndrome de Down) tienen tres copias del gen de la proteína precursora amiloide y desarrollan características neurológicas de la enfermedad de Alzheimer en la mitad de su vida; (3) pacientes que tienen una anomalía de un gen que controla *apolipoproteína E*, una proteína de la sangre que transporta el colesterol a los tejidos, ha acelerado el depósito de amiloide y ha aumentado considerablemente el riesgo de enfermedad de Alzheimer; (4) los ratones transgénicos que sobreproducen la proteína precursora amiloide humana tienen déficits de aprendizaje y memoria asociados con la acumulación de placas amiloides; y (5) la generación de anticuerpos anti-amiloides en humanos con enfermedad de Alzheimer parece atenuar el proceso de la enfermedad.

Los trastornos vasculares pueden contribuir a la progresión de Enfermedad de Alzheimer. También hay evidencia acumulada de que la enfermedad cerebrovascular causada por *hipertensión* y *aterosclerosis* puede desempeñar un papel clave en la demencia asociada con la enfermedad de Alzheimer. La enfermedad cerebrovascular es la segunda causa más común de deterioro cognitivo adquirido y demencia y probablemente contribuya al deterioro cognitivo en personas con enfermedad de Alzheimer. De hecho, también se reconoce que muchos de los factores de riesgo comunes de enfermedad cerebrovascular, como la hipertensión, la diabetes y la hiperlipidemia, aumentan en gran medida el riesgo de desarrollar demencia y progresión de la enfermedad de Alzheimer. Alrededor del 10% al 20% de los cerebros de personas con demencia muestran evidencia de *demencia vascular* solo. En las personas mayores con enfermedad de Alzheimer, la enfermedad vascular es común y aproximadamente el 50% de los pacientes tienen evidencia patológica de "*golpes silenciosos* "—Pequeños infartos cerebrales que no causan síntomas evidentes pero que pueden contribuir al deterioro cognitivo.

Bibliografía

Anafi RC, Kayser MS, Raizen DM: Explorando la filogenia para encontrar la función del sueño. Nat Rev Neurosci 20: 109, 2019.

Arrigoni E, Chee MJS, Fuller PM: Comer o dormir: esa es una cuestión hipotalámica lateral. Neuropharmacology 154: 34, 2019. Besedovsky L, Lange T, Haack M: La diafonía inmune al sueño en la salud y la enfermedad. Physiol Rev 99: 1325, 2019.

Butterfield DA, Halliwell B: Estrés oxidativo, metabolismo disfuncional de la glucosa y enfermedad de Alzheimer. Nat Rev Neurosci 20: 148, 2019.

Buysse DJ: Insomnia. JAMA 309: 706, 2013.

Geis C, Planagumà J, Carreño M, et al: Convulsiones autoinmunes y epilepsia. J Clin Invest 129: 926, 2019.

Henstridge CM, Hyman BT, Spiers-Jones TL: más allá de las interacciones neuroncelulares en las primeras etapas de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Nat Rev Neurosci 20:94, 2019.

Iadecola C, Duering M, Hachinski V et al: Demencia y deterioro cognitivo vascular: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol 73: 3326, 2019.

Iadecola C, Gottesman RF: disfunción neurovascular y cognitiva en la hipertensión. Circ Res 124: 1025, 2019.

Irwin MR: Sueño e inflamación: socios en la enfermedad y en la salud. Nat Rev Immunol 2019 9 de julio. Doi: 10.1038 / s41577-019-0190-z Kisler K,

Nelson AR, Montagne A, Zlokovic BV: Regulación del flujo sanguíneo cerebral y disfunción neurovascular en la enfermedad de Alzheimer. Nat Rev Neurosci 18: 419, 2017.

Koch C, Massimini M, Boly M, Tononi G: correlatos neurales de la conciencia: progreso y problemas. Nat Rev Neurosci 17: 307, 2016.

Krause AJ, Simon EB, Mander BA, et al: El cerebro humano privado de sueño. Nat Rev Neurosci 18: 404, 2017.

Lieberman JA, primer MB: trastornos psicóticos. N Engl J Med 379: 270, 2018.

Mahoney CE, Cogswell A, Koralnik IJ, Scammell TE: La base neurobiológica de la narcolepsia. Nat Rev Neurosci 20:83, 2019.

McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD: Esquizofrenia, dopamina y el cuerpo estriado: de la biología a los síntomas. Trends Neurosci 42: 205, 2019.

Patel DC, Tewari BP, Chaunsali L, Sontheimer H: Interacciones neurona-glía en la fisiopatología de la epilepsia. Nat Rev Neurosci 20: 282, 2019. Poe

GR: El sueño es para olvidar: J Neurosci 37: 464, 2017.

Rasch B, Born J: Acerca del papel del sueño en la memoria. Physiol Rev 93: 681, 2013.

Sara SJ: Duerme para recordar. J Neurosci 37: 457, 2017.

Sweeney MD, Kisler K, Montagne A et al: El papel de la vasculatura cerebral en los trastornos neurodegenerativos. Nat Neurosci 21: 1318, 2018. Thijs

RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW: Epilepsy in adults. Lancet 393: 689, 2019.

Tononi G, Cirelli C: Sueño y selección descendente sináptica. Eur J Neurosci 2019 5 de enero.https // www.doi.org / 10.1111 / ejn.14335



CAPÍTULO 6 1

El sistema nervioso autónomo y el

Médula suprarrenal

UN ITXI

los *Sistema nervioso autónomo* es la porción del sistema nervioso que controla la mayoría de las funciones viscerales del cuerpo. Este sistema ayuda a controlar la presión arterial, la motilidad gastrointestinal, la secreción gastrointestinal, el vaciado de la vejiga urinaria, la sudoración, la temperatura corporal y muchas otras actividades. Algunas de estas actividades están controladas casi en su totalidad y otras solo parcialmente por el sistema nervioso autónomo.

Una de las características más llamativas del sistema nervioso autónomo es la rapidez e intensidad con la que puede cambiar las funciones viscerales. Por ejemplo, en 3 a 5 segundos, puede aumentar la frecuencia cardíaca al doble de lo normal, y en 10 a 15 segundos la presión arterial se puede duplicar. En el otro extremo, la presión arterial puede reducirse lo suficiente en un plazo de 10 a 15 segundos como para provocar un desmayo. La sudoración puede comenzar en segundos y la vejiga urinaria puede vaciarse involuntariamente, también en segundos.

ORGANIZACIÓN GENERAL DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONÓMICO

El sistema nervioso autónomo es activado principalmente por centros ubicados en el *médula espinal, tronco encefálico,* y *hipotálamo.* Además, porciones de la corteza cerebral, especialmente de la corteza límbica, pueden transmitir señales a los centros inferiores y de esta manera pueden influir en el control autónomo.

El sistema nervioso autónomo también opera a menudo a través de *reflejos viscerales.* Es decir, las señales sensoriales subconscientes de los órganos viscerales pueden ingresar a los ganglios autónomos, el tronco encefálico o el hipotálamo y luego regresar *respuestas reflejas subconscientes* directamente de regreso a los órganos viscerales para controlar sus actividades.

Las señales autonómicas eferentes se transmiten a los diversos órganos del cuerpo a través de dos subdivisiones principales denominadas *sistema nervioso simpático* y el *sistema nervioso parasimpático,* cuyas características y funciones se describen en los siguientes apartados.

Anatomía fisiológica del sistema nervioso simpático

Figura 61-1. muestra la organización general de las porciones periféricas del sistema nervioso simpático. En la figura se muestran específicamente (1) uno de los dos *paraverte bral cadenas simpáticas de ganglios* que están interconectados con los nervios espinales en el lado de la columna vertebral, (2) *ganglios prevertebrales* (los *celíaco, mesentérico superior, aorticorrenal, mesentérico inferior,* y *hipogástrico*) y (3) nervios que se extienden desde los ganglios hasta los diferentes órganos internos.

Las fibras nerviosas simpáticas se originan en la médula espinal junto con los nervios espinales entre los segmentos de médula T1 y L2 y pasan primero a la médula espinal. *cadena simpática* y luego a los tejidos y órganos que son estimulados por los nervios simpáticos.

Neuronas simpáticas preganglionares y posganglionares

Los nervios simpáticos son diferentes de los nervios motores esqueléticos de la siguiente manera. Cada vía simpática desde el cordón hasta el tejido estimulado está compuesta por dos neuronas, una *neurona preganglionar* y un *neurona posganglionar,* en contraste con una sola neurona en la vía motora esquelética. El cuerpo celular de cada neurona preganglionar se encuentra en el *cuerno intermediolateral* de la médula espinal; su fibra pasa por un *raíz ventral* del cable en el correspondiente *Nervio Espinal,* como se muestra en **Figura 61-2.**.

Inmediatamente después de que el nervio espinal abandona el canal espinal, las fibras simpáticas preganglionares abandonan el nervio espinal y pasan a través de un *rama blanca* en uno de los *ganglios* de El *cadena simpática.* Entonces, las fibras pueden tomar uno de los siguientes tres cursos: (1) pueden hacer sinapsis con neuronas simpáticas posganglionares en el ganglio en el que ingresan; (2) pueden pasar hacia arriba o hacia abajo en la cadena y hacer sinapsis en uno de los otros ganglios de la cadena; o (3) pueden pasar distancias variables a través de la cadena y luego a través de uno de los *nervios simpáticos* irradiando hacia afuera de la cadena, finalmente sinapsis en un *ganglio simpático periférico.*

Por tanto, la neurona simpática posganglionar se origina en uno de los ganglios de la cadena simpática o en uno de los ganglios simpáticos periféricos. Desde cualquiera de estas dos fuentes, las fibras posganglionares luego viajan a sus destinos en los diversos órganos.

Fibras nerviosas simpáticas en los nervios esqueléticos. Algunos de las fibras posganglionares pasan de la cadena simpática a los nervios espinales a través de *rami gris* en todos los niveles del cable, como se muestra en **Figura 61-2.**. Estas fibras simpáticas son todas fibras de tipo C muy pequeñas y se extienden a todas las partes del cuerpo a través de los nervios esqueléticos. Controlan los vasos sanguíneos, las glándulas sudoríparas y los músculos piloerectores de los pelos. Aproximadamente el 8% de las fibras del nervio esquelético promedio son fibras simpáticas, lo que indica su gran importancia.

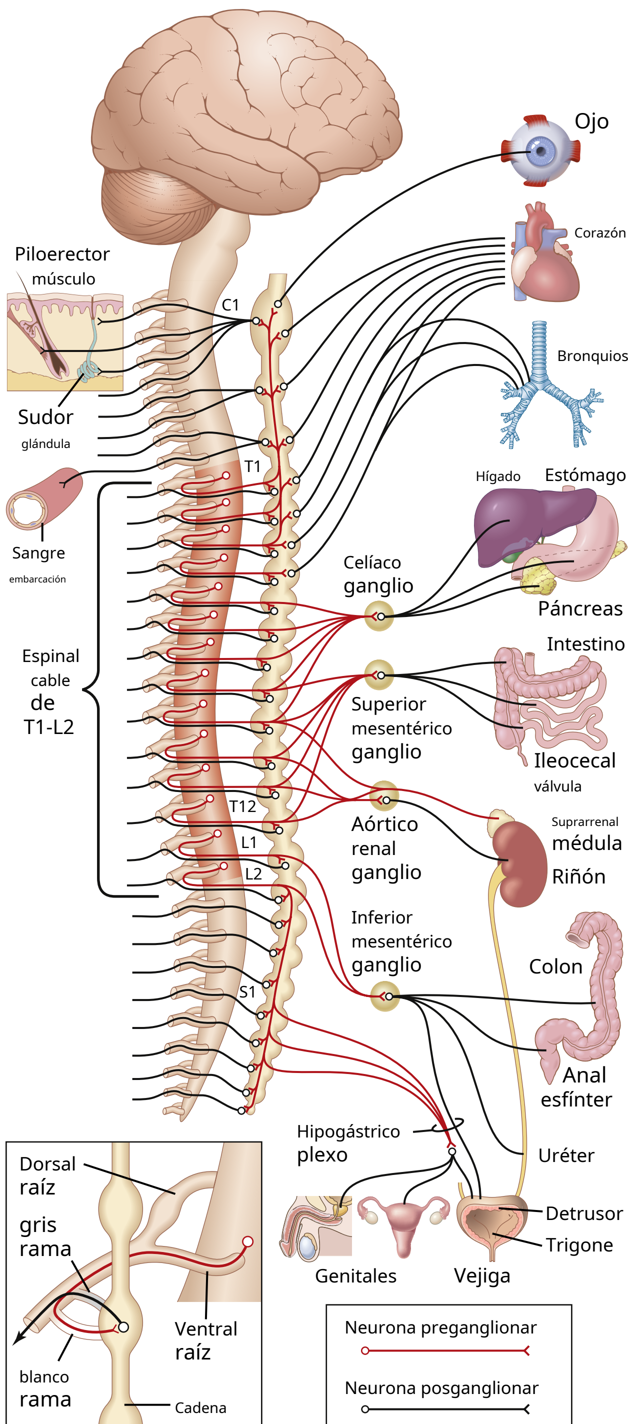


Figura 61-1. Sistema nervioso simpático. los*lineas negras* representan fibras posganglionares, y el *líneas rojas* muestran fibras preganglionares.

Distribución segmentaria de las fibras del nervio simpático. Las vías simpáticas que se originan en los diferentes segmentos de la médula espinal no se distribuyen necesariamente en la misma parte del cuerpo que las fibras nerviosas espinales somáticas de los mismos segmentos. En cambio, el*las fibras simpáticas del segmento de cordón T1 generalmente pasan de la siguiente manera: (1) ascienden por la cadena simpática para terminar en la cabeza; (2) de T2 para terminar en el cuello; (3) de T3, T4, T5 y T6 al tórax; (4) desde T7, T8, T9, T10 y T11 al abdomen;*

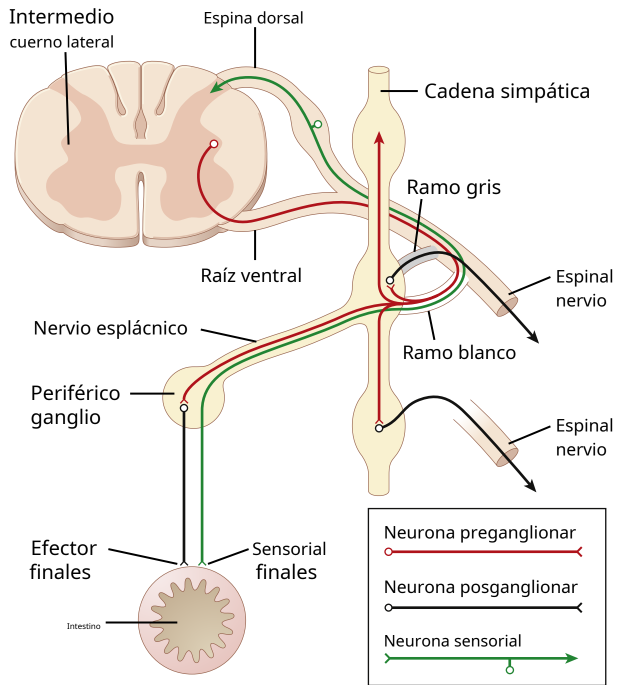


Figura 61-2. Conexiones nerviosas entre la médula espinal, los nervios espinales, la cadena simpática y los nervios simpáticos periféricos.

y (5) de T12, L1 y L2 a las piernas. Esta distribución es solo aproximada y se superpone en gran medida.

La distribución de los nervios simpáticos a cada órgano está determinada en parte por el lugar del embrión del que se originó el órgano. Por ejemplo, el corazón recibe muchas fibras nerviosas simpáticas de la porción del cuello de la cadena simpática porque el corazón se originó en el cuello del embrión antes de trasladarse al tórax. Asimismo, los órganos abdominales reciben la mayor parte de su inervación simpática de los segmentos de la médula espinal torácica inferior porque la mayor parte del intestino primitivo se originó en esta área.

Terminaciones nerviosas simpáticas especiales en el médullae. Las fibras nerviosas simpáticas preganglionares pasan, *sin sinapsis,* todo el camino desde las células del asta intermediolateral de la médula espinal, a través de las cadenas simpáticas, luego a través de los nervios esplácnicos y finalmente en las dos médulas suprarrenales. Allí terminan directamente en células neuronales modificadas que secretan*epinefrina* y *norepinefrina* en el torrente sanguíneo. Estas células secretoras se derivan embriológicamente del tejido nervioso y en realidad son neuronas posganglionares; de hecho, incluso tienen fibras nerviosas rudimentarias, y son las terminaciones de estas fibras las que secretan las hormonas suprarrenales*epinefrina* y *norepinefrina.*

Anatomía fisiológica del sistema nervioso parasimpático

los *sistema nervioso parasimpático* se muestra en **Figura 61-3.**, lo que demuestra que las fibras parasimpáticas salen del sistema nervioso central a través de los nervios craneales III, VII, IX y X; fibras parasimpáticas adicionales salen de la parte más inferior de la médula espinal a través del segundo y tercer nervios espinales sacros y ocasionalmente del primero y cuarto nervios sacros. Aproximadamente el 75% de todas las fibras nerviosas parasimpáticas se encuentran en el*nervios vagos* (par craneal X), pasando al

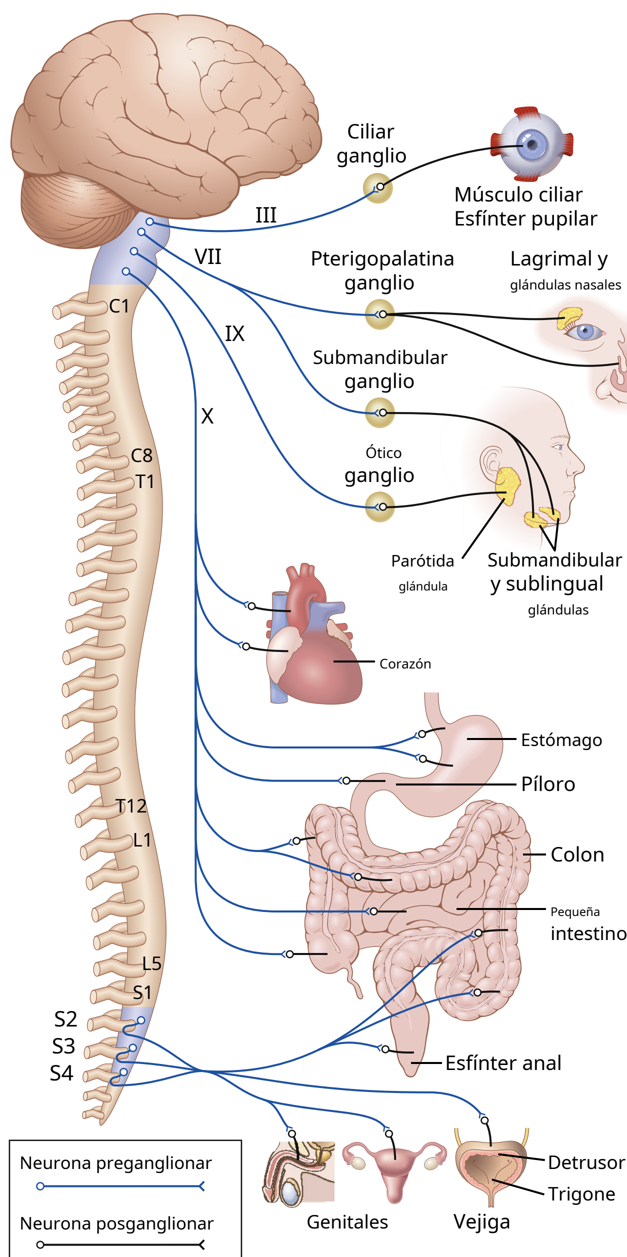


Figura 61-3. El sistema nervioso parasimpático. los*lineas azules* representan fibras preganglionares y el *lineas negras* muestran fibras posganglionares.

regiones torácicas y abdominales enteras del cuerpo. Los nervios vagos irrigan los nervios parasimpáticos al corazón, los pulmones, el esófago, el estómago, todo el intestino delgado, la mitad proximal del colon, el hígado, la vesícula biliar, el páncreas, los riñones y las porciones superiores de los uréteres.

Fibras parasimpáticas en el *tercer par craneal* vaya al esfínter pupilar y al músculo ciliar del ojo. Fibras del *séptimo par craneal* pasan a las glándulas lagrimales, nasales y submandibulares, y las fibras del *noveno par craneal* vaya a la glándula parótida.

Las fibras parasimpáticas sacras se encuentran en el *nervios pélvicos,* que atraviesan el plexo sacro del nervio espinal a cada lado de la médula en los niveles S2 y S3. Estas fibras luego se distribuyen al colon descendente, recto, urinario vejiga y porciones inferiores de los uréteres. Además, este grupo sacro de parasimpáticos suministra señales nerviosas a los genitales externos para provocar la erección.

Parasimpático pregangliónico y posganglionar Neuronas. El sistema parasimpático, como el sistema simpático, tiene neuronas preganglionares y posganglionares. Sin embargo, excepto en el caso de algunos nervios parasimpáticos craneales, el*fibras preganglionares* pasar ininterrumpidamente hasta el órgano que se va a controlar. los*neuronas posganglionares* están ubicados en la pared del órgano. Las fibras preganglionares hacen sinapsis con estas neuronas, y las fibras posganglionares extremadamente cortas, de una fracción de milímetro a varios centímetros de longitud, dejan que las neuronas inerven los tejidos del órgano. Esta ubicación de las neuronas posganglionares parasimpáticas en el órgano visceral es bastante diferente de la disposición de los ganglios simpáticos porque los cuerpos celulares de las neuronas posganglionares simpáticas casi siempre se encuentran en los ganglios de la cadena simpática o en varios otros ganglios discretos del abdomen. , en lugar de en el órgano excitado.

CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DEL SIMPÁTICO Y FUNCIÓN PARASIMPÁTICA

FIBRAS COLINÉRGICAS Y ADRENÉRGICAS: SECRECIÓN DE ACETILCOLINA O NOREPINEFRINA

Las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas secretan principalmente una u otra de las dos sustancias transmisoras sinápticas, *acetilcolina* o *norepinefrina.* Se dice que las fibras que secretan acetilcolina son *colinérgico.* Aquellos que secretan norepinefrina se dice que son *adrenérgico* un término derivado de *adrenalina,* que es un nombre alternativo para epinefrina.

Todos *neuronas preganglionares* están *colinérgico* tanto en el sistema nervioso simpático como en el parasimpático (**Figura 61-4.**). La acetilcolina o sustancias similares a la acetilcolina, cuando se aplican a los ganglios, excitarán las neuronas posganglionares tanto simpáticas como parasimpáticas. Cualquiera*todas o casi todas las neuronas posganglionares del sistema parasimpático también son colinérgicas*. A diferencia de,*la mayoría de las neuronas simpáticas posganglionares son adrenérgicas*. Sin embargo, las fibras nerviosas simpáticas posganglionares de las glándulas sudoríparas y quizás de muy pocos vasos sanguíneos son colinérgicas.

Por tanto, las terminaciones nerviosas terminales del sistema parasimpático *todos o prácticamente todos* secretar *acetilcolina.* Casi todas las terminaciones nerviosas simpáticas secretan *norepinefrina,* pero algunos segregan acetilcolina. Estos neurotransmisores, a su vez, actúan sobre los diferentes órganos para provocar sus respectivos efectos parasimpáticos o simpáticos. Por lo tanto, la acetilcolina se llama*transmisor parasimpático* y la noradrenalina se llama *transmisor simpático.*

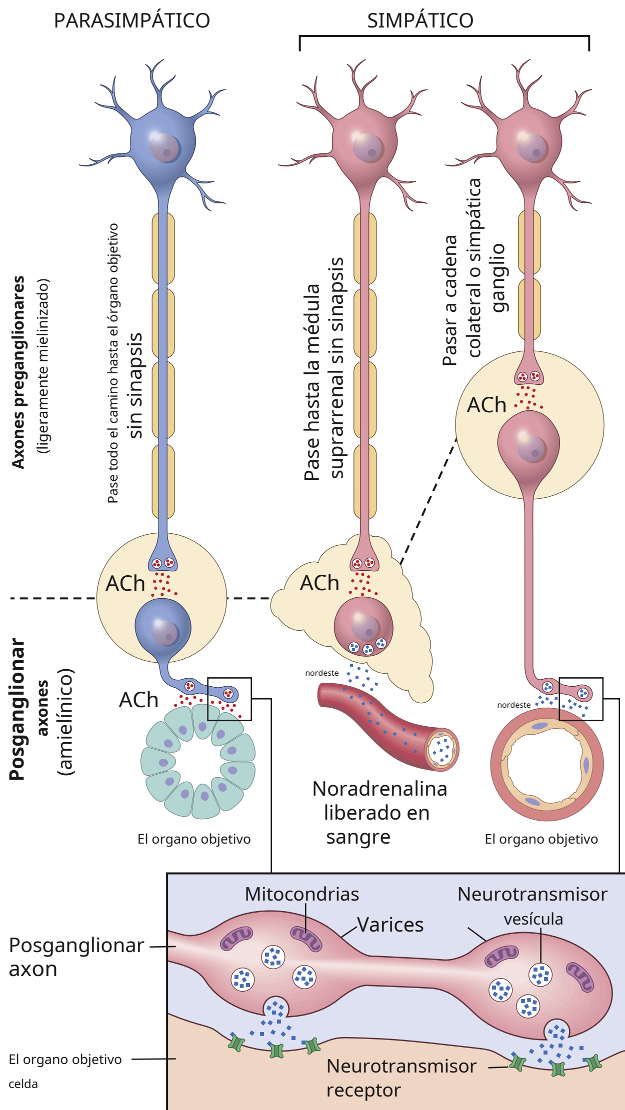
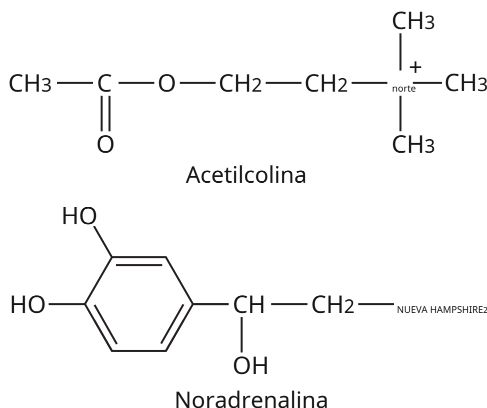


Figura 61-4. Los axones preganglionares simpáticos y parasimpáticos están ligeramente mielinizados y ambos utilizan acetilcolina (Ach) como neurotransmisor. Los axones posganglionares no están mielinizados. La mayoría de los axones posganglionares simpáticos almacenan noradrenalina (NE) en sus varices y liberan este neurotransmisor sobre la superficie del tejido diana. Los axones parasimpáticos posganglionares almacenan Ach en las varices y liberan Ach sobre la superficie del tejido diana.

Las estructuras moleculares de acetilcolina y norepinefrina son los siguientes:

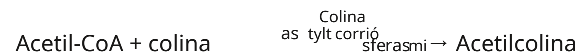


Mecanismos de secreción y eliminación del transmisor en las terminaciones posganglionares

Secreción de acetilcolina y noradrenalina por terminaciones nerviosas posganglionares. Algunas de las terminaciones nerviosas autónomas posganglionares, especialmente las de los nervios parasimpáticos, son similares pero mucho más pequeñas que las de la unión neuromuscular esquelética. Sin embargo, muchas de las fibras nerviosas parasimpáticas y casi todas las fibras simpáticas simplemente tocan las células efectoras de los órganos que inervan a su paso o, en algunos casos, terminan en el tejido conectivo adyacente a las células que se van a estimular. . Cuando estos filamentos tocan o pasan por encima o cerca de las células que se van a estimular, por lo general tienen agrandamientos bulbosos llamados *varices* (ver **Figura 61-4.**). Es en estas varices donde se sintetizan y almacenan las vesículas transmisoras de acetilcolina o norepinefrina. También en las várices hay un gran número de mitocondrias que suministran trifosfato de adenosina, que se requiere para energizar la síntesis de acetilcolina o norepinefrina.

Cuando un potencial de acción se extiende sobre las fibras terminales, el proceso de despolarización aumenta la permeabilidad de la membrana de la fibra a los iones calcio, lo que permite que estos iones se difundan hacia las terminales nerviosas o las varices nerviosas. Los iones de calcio a su vez hacen que las terminales o varicosidades vacíen su contenido al exterior. Por tanto, se secreta la sustancia transmisora.

Síntesis de acetilcolina, su destrucción después de la secreción y su duración de acción. La acetilcolina se sintetiza en las terminaciones terminales y varicosidades de las fibras nerviosas colinérgicas, donde se almacena en vesículas en forma altamente concentrada hasta su liberación. La reacción química básica de esta síntesis es la siguiente (CoA = coenzima A):



Una vez que la acetilcolina es secretada en un tejido por una terminación nerviosa colinérgica, persiste en el tejido durante unos segundos mientras realiza su función de transmisor de señales nerviosas. Luego se divide en un *ion acetato* y *colina* catalizado por la enzima *acetilcolinesterasa,* que se une con colágeno y glicosaminoglicanos en el tejido conectivo local. Este mecanismo es el mismo que para la transmisión de la señal de acetilcolina y la subsiguiente destrucción de acetilcolina que ocurre en las uniones neuromusculares de las fibras nerviosas esqueléticas. La colina que se forma se transporta de regreso a la terminación nerviosa terminal, donde se usa una y otra vez para la síntesis de nueva acetilcolina.

Síntesis de norepinefrina, su eliminación y su duración de acción. La síntesis de norepinefrina comienza en el axoplasma de las terminaciones nerviosas terminales de las fibras nerviosas adrenérgicas, pero se completa dentro de las vesículas secretoras. Los pasos básicos son los siguientes:

1. Tirosina $\xrightarrow{\text{Hidroxilación}}$ Dopa
2. Dopa $\xrightarrow{\text{Descarboxilación}}$ Dopamina
3. Transporte de dopamina a las vesículas.

4. Dopamina $\xrightarrow{\text{Hidroxilación}}$ Noradrenalina

En la médula suprarrenal, esta reacción va un paso más allá para transformar aproximadamente el 80% de la noradrenalina en epinefrina, de la siguiente manera:

5. Norapinefrina $\xrightarrow{\text{Metilación}}$ Epinefrina

Después de la secreción de noradrenalina por las terminaciones nerviosas terminales, se elimina del sitio secretor de tres formas: (1) recaptación en las terminaciones nerviosas adrenérgicas mediante un proceso de transporte activo, que representa la eliminación del 50% al 80% de la noradrenalina secretada; (2) difusión desde las terminaciones nerviosas hacia los fluidos corporales circundantes y luego hacia la sangre, lo que explica la eliminación de la mayor parte de la noradrenalina restante; y (3) destrucción de pequeñas cantidades por enzimas tisulares. Una de estas enzimas es *monoamina oxidasa,* que se encuentra en las terminaciones nerviosas, y otra es *catecol-O-metil transferasa,* que está presente de forma difusa en los tejidos.

Por lo general, la noradrenalina secretada directamente en un tejido permanece activa durante solo unos segundos, lo que demuestra que su recaptación y difusión fuera del tejido son rápidas. Sin embargo, la noradrenalina y la epinefrina secretadas a la sangre por la médula suprarrenal permanecen activas hasta que se difunden en algún tejido, donde pueden ser destruidas por la catecol.*O*-metiltransferasa; esta acción ocurre principalmente en el hígado. Por lo tanto, cuando se secretan en la sangre, tanto la noradrenalina como la epinefrina permanecen activas durante 10 a 30 segundos, pero su actividad disminuye hasta la extinción en un lapso de 1 minuto a varios minutos.

RECEPTORES EN LOS ÓRGANOS EFECTORES

Antes de que la acetilcolina, norepinefrina o epinefrina secretada en una terminación nerviosa autónoma puedan estimular un órgano efector, primero debe unirse con *receptores* en las células efectoras. El receptor se encuentra en el exterior de la membrana celular, unido como un grupo protésico a una molécula de proteína que penetra completamente a través de la membrana celular. La unión de la sustancia transmisora con el receptor provoca un cambio conformacional en la estructura de la molécula de proteína. A su vez, la molécula de proteína alterada excita o inhibe la célula, con mayor frecuencia (1) provocando un cambio en la permeabilidad de la membrana celular a uno o más iones o (2) activando o inactivando una enzima unida al otro extremo de la proteína receptora, donde sobresale hacia el interior de la celda.

Excitación o inhibición de la célula efectora al cambiar la permeabilidad de su membrana. Debido a que la proteína receptora es una parte integral de la membrana celular, un cambio conformacional en la estructura de la proteína receptora a menudo *abre o cierra un canal de iones* a través de los intersticios de la molécula de proteína, alterando así la permeabilidad de la membrana celular a varios iones. Por ejemplo, los canales de iones de sodio y / o calcio con frecuencia se abren y permiten la entrada rápida de los respectivos iones en la célula, generalmente despolarizando la membrana celular y *excitante* la célula. En otras ocasiones, los canales de potasio se abren, lo que permite que los iones de potasio se difundan fuera de la célula, que generalmente *en-hibits* la célula porque la pérdida de iones de potasio electropositivos crea hipernegatividad dentro de la célula. En algunas células, el entorno iónico intracelular modificado provocará una acción celular interna, como un efecto directo de los iones calcio para promover la contracción del músculo liso.

Acción del receptor mediante la alteración de las enzimas del "segundo mensajero" intracelular. Otra forma en que un receptor funciona a menudo es activar o inactivar una enzima (u otra sustancia química intracelular) dentro de la célula. La enzima a menudo se une a la proteína receptora donde el receptor sobresale hacia el interior de la célula. Por ejemplo, la unión de la noradrenalina con su receptor en el exterior de muchas células aumenta la actividad de la enzima.*adenilil ciclasa* en el interior de la célula, lo que provoca la formación de *monofosfato de adenosina cíclico* (acampar). El cAMP, a su vez, puede iniciar cualquiera de las muchas acciones intracelulares diferentes, con el efecto exacto dependiendo de la célula efectora específica y su maquinaria química.

Es fácil comprender cómo una sustancia transmisora autónoma puede causar inhibición en algunos órganos o excitación en otros. Esto suele estar determinado por la naturaleza de la proteína receptora en la membrana celular y el efecto de la unión del receptor sobre su estado conformacional. En cada órgano, es probable que los efectos resultantes sean diferentes de los de otros órganos.

Dos tipos principales de receptores de acetilcolina: receptores muscarínicos y nicotínicos

La acetilcolina activa principalmente dos tipos de *receptores,* que se llaman *muscarínico* y *receptores nicotínicos.* La razón de estos nombres es que la muscarina, un veneno de las setas venenosas, activa solo los receptores muscarínicos y no activará los receptores nicotínicos, mientras que la nicotina activa solo los receptores nicotínicos. La acetilcolina los activa a ambos.

Los receptores muscarínicos, que utilizan proteínas G como mecanismo de señalización, se encuentran en todas las células efectoras que son estimuladas por las neuronas colinérgicas posganglionares del sistema nervioso parasimpático o del sistema simpático.

Los receptores nicotínicos son canales iónicos activados por ligando que se encuentran en los ganglios autónomos en las sinapsis entre las neuronas preganglionares y posganglionares de los sistemas simpático y parasimpático. (Los receptores nicotínicos también están presentes en muchas terminaciones nerviosas no autónomas, por ejemplo, en las uniones neuromusculares en el músculo esquelético, discutidas en Capítulo 7.)

La comprensión de los dos tipos de receptores es especialmente importante porque con frecuencia se utilizan fármacos específicos como medicina para estimular o bloquear uno u otro de los dos tipos de receptores.

Receptores alfa y beta adrenérgicos

También existen dos clases principales de receptores adrenérgicos; se les llama *receptores alfa* y *receptores beta.* Existen dos tipos principales de receptores alfa, $alfa_1$ y $alfa_2$,

Tabla 61-1 Receptores adrenérgicos y función

Receptor alfa	Receptor Beta
Vasoconstricción	Vasodilatación (β2) Cardioaceleración
Dilatación del iris	(β1) Aumento de la fuerza del
Relajación intestinal	miocardio (β1)
Esfínter intestinal contracción	Relajación intestinal (β2) Relajación del útero (β2)
Contracción pilomotora	Broncodilatación (β2)
Esfínter de vejiga contracción	Calorigénesis (β2)
Inhibe la liberación de neurotransmisores (α2)	Glucogenólisis (β2) Lipólisis (β1) Relajación de la pared vesical (β2) Termogénesis (β3)

que están vinculados a diferentes proteínas G. El receptor beta Los toros se dividen en *beta*1, *beta*2, y *beta*3 receptores porque ciertas sustancias químicas afectan solo a ciertos receptores beta tors. Los receptores beta también utilizan proteínas G para la señalización.

La norepinefrina y la epinefrina, ambas secretadas a la sangre por la médula suprarrenal, tienen efectos ligeramente diferentes en la excitación de los receptores alfa y beta. La noradrenalina excita principalmente los receptores alfa, pero también excita los receptores beta en menor grado. La epinefrina excita ambos tipos de receptores aproximadamente por igual. Por lo tanto, los efectos relativos de la noradrenalina y la epinefrina en diferentes órganos efectores están determinados por los tipos de receptores en los órganos. Si todos son receptores beta, la epinefrina será el excitante más eficaz.

Tabla 61-1 enumera la distribución de los receptores alfa y beta en algunos de los órganos y sistemas controlados por los nervios simpáticos. Tenga en cuenta que ciertas funciones alfa son excitadoras, mientras que otras son inhibidoras. Asimismo, ciertas funciones beta son excitadoras y otras inhibidoras. Por lo tanto, los receptores alfa y beta no están necesariamente asociados con la excitación o inhibición, sino simplemente con la afinidad de la hormona por los receptores en el órgano efector dado.

Como se analiza más adelante en el capítulo, varios *simpaticomimético* Se han desarrollado fármacos que imitan las acciones de las catecolaminas endógenas, norepinefrina y epinefrina. Algunos de estos compuestos activan selectivamente los receptores adrenérgicos alfa o beta. Por ejemplo, una droga sintética químicamente similar a la epinefrina y la noradrenalina, *isoprenalina (isoproterenol),* tiene una acción extremadamente fuerte sobre los receptores beta, pero esencialmente no tiene acción sobre los receptores alfa.

ACCIONES EXCITATORIAS E INHIBIDORAS DE LA ESTIMULACIÓN SIMPÁTICA Y PARASIMPÁTICA

Cuadro 61-2 enumera los efectos sobre las diferentes funciones viscerales del cuerpo causados por la estimulación de los nervios parasimpáticos o los nervios simpáticos. Tenga en cuenta de nuevo que *La estimulación simpática produce efectos excitadores en algunos órganos pero inhibidores en otros. Asimismo, la estimulación parasimpática provoca excitación en algunos órganos pero inhibición en otros.*Además, cuando la estimulación simpática excita un órgano, la estimulación parasimpática a veces lo inhibe, lo que demuestra que los dos sistemas ocasionalmente actúan recíprocamente entre sí. Sin embargo, la mayoría de los órganos están controlados predominantemente por uno u otro de los dos sistemas.

No hay generalización que se pueda utilizar para explicar si la estimulación simpática o parasimpática provocará la excitación o inhibición de un órgano en particular. Por lo tanto, para comprender la función simpática y parasimpática, uno debe aprender todas las funciones separadas de estos dos sistemas nerviosos en cada órgano, como se enumeran en**Cuadro 61-2**. Algunas de estas funciones deben aclararse con mayor detalle, como sigue.

Efectos de la estimulación simpática y parasimpática en órganos específicoss

Ojos. Dos funciones de los ojos están controladas por el sistema nervioso autónomo: (1) la apertura pupilar y (2) el enfoque de la lente. Estimulación simpática*contrae las fibras meridionales del iris que dilatan la pupila,* mientras que la estimulación parasimpática *Contrae el músculo circular del iris para contraer la pupila.*

Los parasimpáticos que controlan la pupila se estimulan de forma refleja cuando el exceso de luz entra en los ojos, lo que se explica enCapitulo 52; este reflejo reduce la apertura pupilar y disminuye la cantidad de luz que incide en la retina. Por el contrario, los simpáticos se estimulan durante los períodos de excitación y aumentan la apertura pupilar en esos momentos.

El enfoque del cristalino está controlado casi en su totalidad por el sistema nervioso parasimpático. El cristalino se mantiene normalmente aplanado por la tensión elástica intrínseca de sus ligamentos radiales. La excitación parasimpática contrae el*músculo ciliar* que es un cuerpo en forma de anillo de fibras musculares lisas que rodea los extremos externos de los ligamentos radiales del cristalino. Esta contracción libera la tensión de los ligamentos y permite que el cristalino se vuelva más convexo, haciendo que el ojo se enfoque en los objetos cercanos. El mecanismo de enfoque detallado se analiza en los capítulos 50 y 52 en relación con la función de los ojos.

Glándulas del cuerpo. los *nasal, lagrimal, salival,* Y muchos *glándulas gastrointestinales* son fuertemente estimulados por el sistema nervioso parasimpático, lo que generalmente resulta en grandes cantidades de secreción acuosa. Las glándulas del tracto digestivo más fuertemente estimuladas por los parasimpáticos son las del tracto superior, especialmente las de la boca y el estómago. Por otro lado, las glándulas del intestino delgado y grueso están controladas principalmente por factores locales en el tracto intestinal y por el*sistema nervioso entérico intestinal;* están controlados mucho menos por los nervios autónomos.

La estimulación simpática tiene un efecto directo en la mayoría de las células de las glándulas alimentarias y provoca la formación de una secreción concentrada que contiene altos porcentajes de enzimas y moco. Sin embargo, también provoca la vasoconstricción de los vasos sanguíneos que irrigan las glándulas y de esta forma a veces reduce sus tasas de secreción.

los *glándulas sudoríparas* secretan grandes cantidades de sudor cuando se estimulan los nervios simpáticos, pero la estimulación de los nervios parasimpáticos no produce ningún efecto. Sin embargo, las fibras simpáticas de la mayoría de las glándulas sudoríparas son *colinérgico* (excepto unas pocas fibras adrenérgicas de las palmas y las plantas), en contraste con casi todas las demás fibras simpáticas, que son adrenérgicas. Además, las glándulas sudoríparas son estimuladas principalmente por centros en el hipotálamo que

Cuadro 61-2 Efectos autónomos sobre varios órganos del cuerpo

Organo	Efecto de la estimulación simpática	Efecto de la estimulación parasimpática
Ojo		
Alumno	Dilatado	Constreñido
Músculo ciliar	Relajación leve (visión lejana)	Constreñido (visión cercana)
Glándulas	Vasoconstricción y secreción leve	Estimulación de una secreción copiosa (que contiene muchas enzimas para las glándulas secretoras de enzimas)
Nasal Lagrimal Parótida Submandibular Gástrico Pancreático		
Glándulas sudoríparas	Sudoración copiosa (colinérgica)	Sudor en las palmas de las manos
Glándulas apocrinas	Secreción espesa y olorosa Con	Ninguno
Vasos sanguineos	mayor frecuencia constriñe	Muy a menudo poco o ningún efecto
Corazón		
Ritmo del nódulo sinusal	Tasa aumentada	Tasa ralentizada
Músculo cardíaco	Mayor fuerza de contracción	Disminución de la fuerza de contracción (especialmente de las aurículas)
Coronarias	Dilatado (β_2); constreñido (α)	Dilatadas
Pulmones		
Bronquios	Dilatado	Constreñido
Vasos sanguineos	Levemente constreñido	? Dilatado
Intestino		
Lumen	Peristalsis y tono disminuidos Aumento	Mayor peristaltismo y tono Relajado
Esfínter	del tono (la mayoría de las veces)	(la mayoría de las veces)
Hígado	Liberación de glucosa	Ligera síntesis de
Vesícula biliar y vías biliares	Relajado	glucógeno Contraído
Riñón	Disminución de la producción de orina y aumento de la secreción de renina.	Ninguno
Vejiga		
Detrusor	Relajado (leve)	Contratado
Trigone	Contratado	Relajado
Pene	Eyaculación	Erección
Arteriolas sistémicas		
Vísceras abdominales	Constreñido	Ninguno
Músculo	Constreñido (α-adrenérgico)	Ninguno
	Dilatado (β_2-adrenérgico)	
	dilatado (colinérgico)	
Piel	Constreñido	Ninguno
Sangre		
Coagulación	Aumentado	Ninguno
Glucosa	Aumentado	Ninguno
Lípidos	Aumentado	Ninguno
Metabolismo basal	Incrementado hasta un 100%	Ninguno
Secreción de la médula suprarrenal	Incrementado	Ninguno
Actividad mental	Aumentado	Ninguno
Músculos piloerectores	Contratado	Ninguno
Músculo esquelético	Aumento de la glucogenólisis Aumento de la fuerza	Ninguno
Células grasas	Lipólisis	Ninguno

generalmente se consideran centros parasimpáticos. Por tanto, la sudoración podría denominarse función parasimpática, aunque esté controlada por fibras nerviosas que anatómicamente se distribuyen a través del sistema nervioso simpático.

los *glándulas apocrinas* en las axilas secretan una secreción espesa y odorífera como resultado de la estimulación simpática, pero no responden a la estimulación parasimpática. Esta secreción en realidad funciona como lubricante para permitir un fácil movimiento de deslizamiento de las superficies internas debajo de la articulación del hombro. Las glándulas apocrinas, a pesar de su estrecha relación embriológica con las glándulas sudoríparas, son activadas por fibras adrenérgicas más que por fibras colinérgicas y también están controladas por los centros simpáticos del sistema nervioso central más que por los centros parasimpáticos.

Plexo nervioso intramural del sistema gastrointestinal. El sistema gastrointestinal tiene su propio conjunto intrínseco de nervios conocido como *plexo intramural* o la *sistema nervioso entérico intestinal,* ubicado en las paredes del intestino. Además, tanto la estimulación parasimpática como la simpática que se origina en el cerebro pueden afectar la actividad gastrointestinal principalmente aumentando o disminuyendo acciones específicas en el plexo intramural gastrointestinal. La estimulación parasimpática, en general, aumenta la actividad general del tracto gastrointestinal al promover la peristalsis y relajar los esfínteres, lo que permite una rápida propulsión del contenido a lo largo del tracto. Este efecto propulsor se asocia con aumentos simultáneos en las tasas de secreción de muchas de las glándulas gastrointestinales, descritas anteriormente.

Las funciones normales de motilidad del tracto gastrointestinal no dependen mucho de la estimulación simpática. Sin embargo, la estimulación simpática fuerte inhibe la peristalsis y aumenta el tono de los esfínteres. El resultado neto es una propulsión muy lenta de los alimentos a través del tracto y, a veces, también una disminución de la secreción, incluso hasta el punto de causar en ocasiones estreñimiento.

Corazón. En general, la estimulación simpática aumenta la actividad general del corazón. Este efecto se logra aumentando tanto la frecuencia como la fuerza de la contracción del corazón.

La estimulación parasimpática causa principalmente efectos opuestos: disminución de la frecuencia cardíaca y fuerza de contracción. Para expresar estos efectos de otra manera, la estimulación simpática aumenta la efectividad del corazón como una bomba, según se requiera durante el ejercicio intenso, mientras que la estimulación parasimpática disminuye el bombeo cardíaco, permitiendo que el corazón descanse entre episodios de actividad intensa.

Vasos sanguíneos sistémicos. La mayoría de los vasos sanguíneos sistémicos, especialmente los de las vísceras abdominales y la piel de las extremidades, se contraen por estimulación simpática. La estimulación parasimpática casi no tiene efectos en la mayoría de los vasos sanguíneos. En algunas condiciones, la función beta adrenérgica de los simpáticos provoca dilatación vascular en lugar de la constricción vascular habitual; sin embargo, esta dilatación ocurre raras veces, excepto después de que los fármacos hayan paralizado los efectos vasoconstrictores alfa simpáticos que, en la mayoría de los vasos sanguíneos, suelen ser muy dominantes sobre los efectos beta.

Efecto de la estimulación simpática y parasimpática sobre la presión arterial. La presión arterial está determinada por dos factores, la propulsión de la sangre por el corazón y la resistencia al flujo de sangre a través de los vasos sanguíneos periféricos. La estimulación simpática aumenta tanto la propulsión del corazón como la resistencia al flujo, lo que generalmente causa una marcada *agudo* aumento de la presión arterial, pero a menudo muy poco cambio en la presión a largo plazo a menos que los simpáticos también estimulen los riñones para retener sal y agua al mismo tiempo.

Por el contrario, la estimulación parasimpática moderada a través de los nervios vagales disminuye el bombeo del corazón, pero prácticamente no tiene ningún efecto sobre la resistencia periférica vascular. Por tanto, el efecto habitual es una ligera disminución de la presión arterial. Sin embargo, *parasimpático vagal muy fuerte* La estimulación casi puede detener u ocasionalmente detener el corazón por completo durante unos segundos y causar una pérdida temporal de toda o la mayor parte de la presión arterial.

Efectos de la estimulación simpática y parasimpática en otras funciones del cuerpo. Por la gran importancia de los sistemas de control simpático y parasimpático, se discuten muchas veces en este texto en relación con múltiples funciones corporales. En general, la mayoría de las estructuras entodérmicas, como los conductos del hígado, la vesícula biliar, el uréter, la vejiga urinaria y los bronquios, son inhibidas por la estimulación simpática pero excitadas por la estimulación parasimpática. La estimulación simpática también tiene múltiples efectos metabólicos, como la liberación de glucosa del hígado y un aumento de la concentración de glucosa en sangre, glucogenólisis en el hígado y los músculos, la fuerza del músculo esquelético, la tasa metabólica basal y la actividad mental. Finalmente, los simpáticos y parasimpáticos están involucrados en la ejecución de los actos sexuales masculinos y femeninos, como se explica enCapítulos 81 y 82.

FUNCIÓN DE LA MÉDULA SUPRARRENAL

La estimulación de los nervios simpáticos de la médula suprarrenal hace que se liberen grandes cantidades de epinefrina y norepinefrina en la sangre circulante, y estas dos hormonas, a su vez, se transportan en la sangre a todos los tejidos del cuerpo. En promedio, alrededor del 80% de la secreción es epinefrina y el 20% es norepinefrina, aunque las proporciones relativas pueden cambiar considerablemente en diferentes condiciones fisiológicas.

La epinefrina y la norepinefrina circulantes tienen casi los mismos efectos en los diferentes órganos que los efectos causados por la estimulación simpática directa, excepto que *los efectos duran de 5 a 10 veces más* porque ambas hormonas se eliminan de la sangre lentamente durante un período de 2 a 4 minutos.

La noradrenalina circulante provoca la constricción de la mayoría de los vasos sanguíneos del cuerpo; también aumenta la actividad del corazón, inhibe el tracto gastrointestinal, dilata las pupilas de los ojos, etc.

La epinefrina causa casi los mismos efectos que los causados por la norepinefrina, pero los efectos difieren en los siguientes aspectos. Primero, la epinefrina, debido a su mayor efecto en la estimulación de los receptores beta, tiene un mayor efecto sobre la estimulación cardíaca que la norepinefrina. En segundo lugar, la epinefrina solo causa una constricción débil de los vasos sanguíneos en los músculos, en comparación con una constricción mucho más fuerte causada por la norepinefrina. Debido a que los vasos musculares representan un segmento importante de los vasos del cuerpo, esta diferencia es de especial importancia porque la noradrenalina aumenta en gran medida el total de vasos periféricos.

resistencia y eleva la presión arterial, mientras que la epinefrina eleva la presión arterial en menor grado pero aumenta más el gasto cardíaco.

Una tercera diferencia entre las acciones de la epinefrina y la norepinefrina se relaciona con sus efectos sobre el metabolismo tisular. La epinefrina tiene un efecto metabólico de 5 a 10 veces mayor que la norepinefrina. De hecho, la epinefrina secretada por la médula suprarrenal puede aumentar la tasa metabólica de todo el cuerpo hasta un 100% por encima de lo normal, aumentando así la actividad y la excitabilidad del cuerpo. También aumenta las tasas de otras actividades metabólicas, como la glucogenólisis en el hígado y los músculos y la liberación de glucosa a la sangre.

En resumen, la estimulación de la médula suprarrenal provoca la liberación de las hormonas epinefrina y norepinefrina, que juntas tienen casi los mismos efectos en todo el cuerpo que la estimulación simpática directa, excepto que los efectos son más prolongados y duran de 2 a 4 minutos después de que finaliza la estimulación. .

La médula suprarrenal apoya las funciones del sistema nervioso simpático. La epinefrina y la noradrenalina casi siempre son liberadas por la médula suprarrenal al mismo tiempo que los diferentes órganos son estimulados directamente por la activación simpática generalizada. Por lo tanto, los órganos son estimulados en realidad de dos maneras: directamente por los nervios simpáticos e indirectamente por las hormonas de la médula suprarrenal. Los dos medios de estimulación se apoyan mutuamente y, en la mayoría de los casos, cualquiera puede sustituir al otro. Por ejemplo, la destrucción de las vías simpáticas directas a los diferentes órganos del cuerpo no anula la excitación simpática de los órganos porque la noradrenalina y la epinefrina todavía se liberan en la sangre circulante y provocan indirectamente la estimulación. Igualmente, La pérdida de las dos médulas suprarrenales suele tener poco efecto sobre el funcionamiento del sistema nervioso simpático porque las vías directas todavía pueden realizar casi todas las funciones necesarias. Por tanto, el mecanismo dual de estimulación simpática proporciona un factor de seguridad, en el que un mecanismo sustituye al otro si falta.

Otro valor importante de la médula suprarrenal es la capacidad de la epinefrina y la norepinefrina para estimular estructuras del cuerpo que no están inervadas por fibras simpáticas directas. Por ejemplo, la tasa metabólica de casi todas las células del cuerpo aumenta con estas hormonas, especialmente con la epinefrina, aunque solo una pequeña proporción de todas las células del cuerpo están inervadas directamente por fibras simpáticas.

RELACIÓN DE LA TASA DE ESTÍMULO CON LOS EFECTOS SIMPÁTICOS Y PARASIMPÁTICOS

Una diferencia especial entre el sistema nervioso autónomo y el sistema nervioso esquelético es que solo se requiere una baja frecuencia de estimulación para la activación completa de los efectores autónomos. En general, solo un impulso nervioso cada pocos segundos es suficiente para mantener un efecto simpático o parasimpático normal, y la activación completa se produce cuando las fibras nerviosas se descargan de 10 a 20 veces / seg. Esta tasa se compara con la activación completa en el sistema nervioso esquelético de 50 a 500 o más impulsos / seg.

“TONO” SIMPÁTICO Y PARASIMPÁTICO

Normalmente, los sistemas simpático y parasimpático están continuamente activos, y las tasas basales de actividad se conocen, respectivamente, como *tono comprensivo* y *tono parasimpático.* El valor del tono es que *permite que un solo sistema nervioso aumente y disminuya la actividad de un órgano estimulado.* Por ejemplo, el tono simpático normalmente mantiene casi todas las arteriolas sistémicas constreñidas a aproximadamente la mitad de su diámetro máximo. Al aumentar el grado de estimulación simpática por encima de lo normal, estos vasos pueden contraerse aún más; a la inversa, al disminuir la estimulación por debajo de lo normal, las arteriolas pueden dilatarse. Por tanto, el sistema simpático puede provocar vasoconstricción o vasodilatación aumentando o disminuyendo su actividad, respectivamente.

Otro ejemplo interesante de tono es el "tono" de fondo de los parasimpáticos en el tracto gastrointestinal. La extirpación quirúrgica del suministro parasimpático a la mayor parte del intestino mediante el corte de los nervios vagos puede causar una "atonía" gástrica e intestinal grave y prolongada con el bloqueo resultante de gran parte de la propulsión gastrointestinal normal y el consiguiente estreñimiento grave, lo que demuestra que el tono parasimpático del intestino normalmente es muy necesario. Este tono puede ser disminuido por el cerebro, inhibiendo así la motilidad gastrointestinal, o puede incrementarse, promoviendo así una mayor actividad gastrointestinal.

Tono causado por la secreción basal de epinefrina y noradrenalina por la médula suprarrenal. La tasa normal de secreción en reposo por la médula suprarrenal es de aproximadamente 0,2 μg / kg / min de epinefrina y aproximadamente 0,05 μg / kg / min de norepinefrina. Estas cantidades son suficientes para mantener la presión arterial casi normal incluso si se eliminan todas las vías simpáticas directas al sistema cardiovascular. Por tanto, es obvio que gran parte del tono general del sistema nervioso simpático resulta de la secreción basal de epinefrina y norepinefrina, además del tono resultante de la estimulación simpática directa.

Efecto de la pérdida del tono simpático o parasimpático después de la denervación. Inmediatamente después de que se corta un nervio simpático o parasimpático, el órgano inervado pierde su tono simpático o parasimpático. En muchos vasos sanguíneos, por ejemplo, cortar los nervios simpáticos da como resultado una vasodilatación sustancial en 5 a 30 segundos. Sin embargo, en minutos, horas, días o semanas, *tono intrínseco* en el músculo liso de los vasos aumenta, es decir, aumento del tono causado por aumento

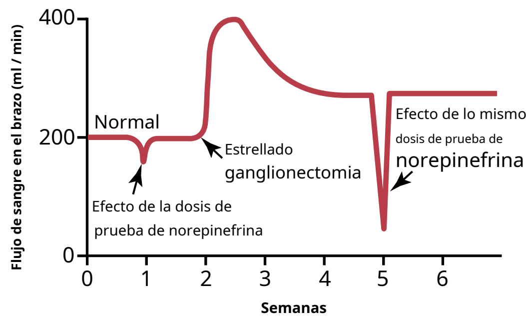


Figura 61-5. Efecto de la simpatectomía sobre el flujo sanguíneo en el brazo y efecto de una dosis de prueba de norepinefrina antes y después de la simpatectomía, mostrando *supersensibilización* de la vasculatura a norepinefrina.

fuerza contráctil del músculo liso que es *no* el resultado de la estimulación simpática pero de adaptaciones químicas en las fibras musculares lisas, incluida una mayor sensibilidad a los efectos de las catecolaminas circulantes secretadas por la médula suprarrenal. Este tono intrínseco y el aumento de la sensibilidad a las catecolaminas circulantes eventualmente restauran la vasoconstricción casi normal.

Esencialmente, los mismos efectos ocurren en la mayoría de los demás órganos efectores cuando se pierde el tono simpático o parasimpático. Es decir, pronto se desarrolla una compensación intrínseca para devolver la función del órgano casi a su nivel basal normal. Sin embargo, en el sistema parasimpático, la compensación a veces requiere muchos meses. Por ejemplo, la pérdida del tono parasimpático del corazón después de la vagotomía cardíaca aumenta la frecuencia cardíaca a 160 latidos / min en un perro, y esta frecuencia seguirá estando parcialmente elevada 6 meses después. Asimismo, la pérdida del tono parasimpático del sistema gastrointestinal tiene efectos duraderos en el intestino.

"Supersensibilidad" a la norepinefrina y la acetilcolina después de la denervación

Durante la primera semana aproximadamente después de la destrucción de un nervio simpático o parasimpático, el órgano inervado se vuelve más sensible a la noradrenalina o acetilcolina inyectadas, respectivamente. Este efecto se demuestra en**Figura 61-5.**, que muestra que el flujo sanguíneo en el antebrazo antes de la extracción de los simpáticos es de aproximadamente 200 ml / min; una dosis de prueba de norepinefrina provoca sólo una ligera depresión en el flujo que dura aproximadamente un minuto. Luego, se elimina el ganglio estrellado y se pierde el tono simpático normal. Al principio, el flujo sanguíneo aumenta notablemente debido a la pérdida del tono vascular, pero durante un período de días a semanas, el flujo sanguíneo regresa en gran parte a la normalidad debido a un aumento progresivo en el tono intrínseco de la musculatura vascular en sí, por lo tanto compensando parcialmente la pérdida de tono simpático. Luego, se administra otra dosis de prueba de norepinefrina y el flujo sanguíneo disminuye mucho más que antes, lo que demuestra que los vasos sanguíneos se han vuelto de dos a cuatro veces más sensibles a la norepinefrina que antes. Este fenómeno se llama*supersensibilidad a la denervación.* Ocurre tanto en órganos simpáticos como parasimpáticos, pero en un grado mucho mayor en algunos órganos que en otros, aumentando ocasionalmente la respuesta más de 10 veces.

Mecanismo de hipersensibilidad a la denervación. La causa de la supersensibilidad a la denervación sólo se conoce parcialmente. Parte de la respuesta es que el número de receptores en las membranas postsinápticas de las células efectoras aumenta, a veces muchas veces, cuando ya no se libera norepinefrina o acetilcolina en las sinapsis, un proceso llamado "regulación ascendente" de los receptores. Por lo tanto, cuando ahora se inyecta una dosis de la hormona en la sangre circulante, la reacción efectora aumenta enormemente.

Reflejos autónomos

Muchas funciones viscerales del cuerpo están reguladas por *reflejos autonómicos.* A lo largo de este texto, se discuten las funciones de estos reflejos en relación con los sistemas de órganos individuales; para ilustrar su importancia, aquí se presentan brevemente algunos.

Reflejos autonómicos cardiovasculares. Varios reflejos en el sistema cardiovascular ayuda a controlar la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Uno de estos reflejos es el*reflejo barorreceptor,* que se describe en Capítulo 18 junto con otros reflejos cardiovasculares. Brevemente, los receptores de estiramiento llamados*barorreceptores* se encuentran en las paredes de varias arterias principales, incluidas especialmente las arterias carótidas internas y el arco de la aorta. Cuando estos se estiran por la alta presión, las señales se transmiten al tronco del encéfalo, donde inhiben los impulsos simpáticos al corazón y los vasos sanguíneos y excitan a los parasimpáticos; esto permite que la presión arterial vuelva a la normalidad.

Reflejos autónomos gastrointestinales. El más alto parte del tracto gastrointestinal y el recto están controlados principalmente por reflejos autónomos. Por ejemplo, el olor a comida apetitosa o la presencia de comida en la boca inicia señales desde la nariz y la boca hacia los núcleos vagal, glosofaríngeo y salival del tronco encefálico. Estos núcleos, a su vez, transmiten señales a través de los nervios parasimpáticos a las glándulas secretoras de la boca y el estómago, lo que provoca la secreción de jugos digestivos a veces incluso antes de que los alimentos entren en la boca.

Cuando la materia fecal llena el recto en el otro extremo del tubo digestivo, los impulsos sensoriales iniciados al estirar el recto se envían a la porción sacra de la médula espinal, y una señal refleja se transmite de regreso a través de los parasimpáticos sacros a las partes distales de la médula espinal. colon; estas señales resultan en fuertes contracciones peristálticas que provocan la defecación.

Otros reflejos autónomos. Vaciado de la orina la vejiga se controla de la misma manera que el vaciado del recto; el estiramiento de la vejiga envía impulsos al cordón sacro, que a su vez provoca la contracción refleja de la vejiga y la relajación de los esfínteres urinarios, lo que promueve la micción.

También son importantes los reflejos sexuales, que se inician tanto por estímulos psíquicos del cerebro como por estímulos de los órganos sexuales. Los impulsos de estas fuentes convergen en el cordón sacro y, en el hombre, dan como resultado primero*erección, principalmente una función parasimpática*, y luego *eyaculación, parcialmente una función simpática*.

Otras funciones de control autónomo incluyen contribuciones reflejas a la regulación de la secreción pancreática, vaciado de la vesícula biliar, excreción renal de orina, sudoración, concentración de glucosa en sangre y muchas otras funciones viscerales, todas las cuales se describen en detalle en otros puntos de este texto.

ESTIMULACIÓN SELECTIVA DE ÓRGANOS OBJETIVO MEDIANTE SISTEMAS SIMPÁTICO Y PARASIMPÁTICO O "DESCARGA MASIVA"

El sistema simpático a veces responde mediante una descarga masiva. En algunos casos, casi todas las porciones del sistema nervioso simpático se descargan simultáneamente como una unidad completa, un fenómeno llamado *descarga masiva.* Esto ocurre con frecuencia cuando el hipotálamo se activa por el susto o el dolor intenso. El resultado es una reacción generalizada en todo el cuerpo llamada*alarma* o *respuesta al estrés,* que se discute en breve.

En otras ocasiones, la activación se produce en porciones aisladas del sistema nervioso simpático. Algunos ejemplos importantes son los siguientes:

1. Durante el proceso de regulación del calor, los simpáticos controlan la sudoración y el flujo sanguíneo en la piel sin afectar otros órganos inervados por los simpáticos.
2. Muchos "reflejos locales" que involucran fibras sensoriales aferentes viajan centralmente en los nervios periféricos hacia los ganglios simpáticos y la médula espinal y causan respuestas reflejas altamente localizadas. Por ejemplo, calentar un área de la piel provoca vasodilatación local y aumento de la sudoración local, mientras que el enfriamiento provoca efectos opuestos.
3. Muchos de los reflejos simpáticos que controlan las funciones gastrointestinales operan a través de vías nerviosas que ni siquiera entran en la médula espinal, simplemente pasan del intestino principalmente a los ganglios paravertebrales, y luego de regreso al intestino a través de los nervios simpáticos para controlar el motor o actividad secretora.

El sistema parasimpático suele provocar respuestas localizadas específicas. Las funciones de control del sistema parasimpático suelen ser muy específicas. Por ejemplo, los reflejos cardiovasculares parasimpáticos generalmente actúan sobre el corazón solo para aumentar o disminuir su frecuencia de latido con poco efecto directo sobre su fuerza de contracción. Asimismo, otros reflejos parasimpáticos provocan secreción principalmente por las glándulas bucales, y en otros casos, la secreción es principalmente por las glándulas del estómago. Por último, el reflejo de vaciado rectal no afecta en gran medida a otras partes del intestino.

Sin embargo, a menudo existe una asociación entre funciones parasimpáticas estrechamente relacionadas. Por ejemplo, aunque la secreción salival puede ocurrir independientemente de la secreción gástrica, estas dos a menudo ocurren juntas y la secreción pancreática con frecuencia ocurre al mismo tiempo. Además, el reflejo de vaciado rectal a menudo inicia un reflejo de vaciado de la vejiga urinaria, lo que resulta en el vaciado simultáneo tanto de la vejiga como del recto. Por el contrario, el reflejo de vaciado de la vejiga puede ayudar a iniciar el vaciamiento rectal.

RESPUESTA DE "ALARMA" O "ESTRÉS" DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

Cuando grandes porciones del sistema nervioso simpático se descargan al mismo tiempo, es decir, una *descarga masiva*- esta acción aumenta la capacidad del cuerpo para realizar una actividad muscular vigorosa de muchas formas, como se resume en la siguiente lista:

1. Aumento de la presión arterial
2. Aumento del flujo sanguíneo a los músculos activos al mismo tiempo. con disminución del flujo sanguíneo a órganos como el tracto gastrointestinal y los riñones que no son necesarios para una actividad motora rápida
3. Aumento de las tasas de metabolismo celular en todo el cuerpo
4. Aumento de la concentración de glucosa en sangre
5. Aumento de la glucólisis en el hígado y en los músculos.
6. Mayor fuerza muscular
7. Mayor actividad mental
8. Aumento de la tasa de coagulación sanguínea.

La suma de estos efectos permite a una persona realizar actividad física mucho más extenuante de lo que sería posible de otro modo. Porque tampoco*mental* o *estrés físico* puede excitar el sistema simpático, con frecuencia se dice que el propósito del sistema simpático es proporcionar una activación adicional del cuerpo en estados de estrés, lo que se denomina *respuesta simpática al estrés.*

El sistema simpático se activa especialmente en muchos estados emocionales. Por ejemplo, en el estado de*rabia,* que se produce en gran medida estimulando el hipotálamo, las señales se transmiten hacia abajo a través de la formación reticular del tronco encefálico y hacia la médula espinal para causar una descarga simpática masiva; La mayoría de los eventos de simpatía antes mencionados se producen de inmediato. Esto se llama*reacción de alarma comprensiva.* También se le llama *reacción de lucha o huida* porque un animal en este estado decide casi instantáneamente si se pone de pie y lucha o corre. En cualquier caso, la reacción de alarma simpática hace que las actividades posteriores del animal sean vigorosas.

CONTROL MEDULAR, PONTINO Y MESENCEFÁLICO DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Muchas áreas neuronales en la sustancia reticular del tronco encefálico y a lo largo del trayecto del tracto solitario de la médula, la protuberancia y el mesencéfalo, así como en muchos núcleos especiales (**Figura 61-6.**), controlan diferentes funciones autonómicas, como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la secreción glandular en el tracto gastrointestinal, la peristalsis gastrointestinal y el grado de contracción de la vejiga urinaria. El control de cada uno de estos se analiza en los puntos apropiados de este texto. Algunos de los*Los factores más importantes controlados en el tronco encefálico son la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria.*. De hecho, la sección transversal del tronco encefálico por encima del nivel pontino medio permite que el control basal de la presión arterial continúe como antes, pero evita su

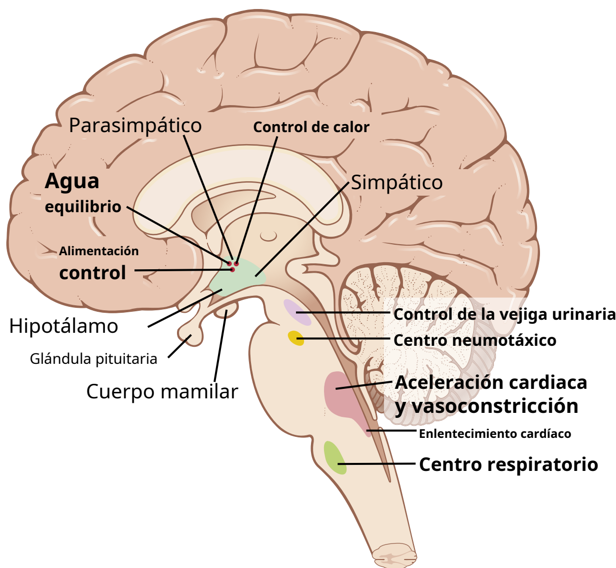


Figura 61-6. Áreas de control autónomo en el tronco encefálico y el hipotálamo.

modulación por centros nerviosos superiores como el hipotálamo. Por el contrario, la sección inmediatamente debajo de la médula hace que la presión arterial descienda a menos de la mitad de lo normal.

Estrechamente asociados con los centros reguladores cardiovasculares en el tronco encefálico están los centros medular y pontino para la regulación de la respiración, que se analizan en Capítulo 42. Aunque la regulación de la respiración no se considera una función autónoma, es una de las *involuntario* funciones del cuerpo.

Control de los Centros Autonómicos del Tronco Cerebral por Áreas Superiores. Las señales del hipotálamo e incluso del cerebro pueden afectar las actividades de casi todos los centros de control autónomo del tronco encefálico. Por ejemplo, la estimulación en áreas apropiadas, principalmente del hipotálamo posterior, puede activar los centros de control cardiovascular medular con la fuerza suficiente para aumentar la presión arterial a más del doble de lo normal. Asimismo, otros centros hipotalámicos controlan la temperatura corporal, aumentan o disminuyen la salivación y la actividad gastrointestinal y provocan el vaciado de la vejiga. Hasta cierto punto, los centros autónomos del tronco encefálico actúan como estaciones de relevo para las actividades de control iniciadas en niveles superiores del cerebro, especialmente en el hipotálamo.

En los capítulos 59 y 60, también señalamos que muchas de nuestras respuestas conductuales están mediadas por lo siguiente: (1) el hipotálamo, (2) las áreas reticulares del tronco encefálico y (3) el sistema nervioso autónomo. De hecho, algunas áreas superiores del cerebro pueden alterar la función de todo el sistema nervioso autónomo o de partes de él lo suficientemente fuerte como para causar una enfermedad grave inducida por el sistema autónomo, como úlcera péptica del estómago o duodeno, estreñimiento, palpitaciones cardíacas o incluso un ataque cardíaco. .

Farmacología del sistema nervioso autónomo

Fármacos que actúan sobre los órganos efectores adrenérgicos: fármacos simpaticomiméticos

De la discusión anterior, es obvio que la inyección intravenosa de norepinefrina causa esencialmente los mismos efectos en todo el cuerpo que la estimulación simpática. Por lo tanto, la noradrenalina se llama*simpaticomimético* o *fármaco adrenérgico. Epinefrina*y *metoxamina* también son fármacos simpaticomiméticos, y hay muchos otros. Se diferencian entre sí en el grado en que estimulan diferentes receptores en los órganos efectores simpáticos y en la duración de su acción. La noradrenalina y la epinefrina tienen acciones tan breves como de 1 a 2 minutos, mientras que las acciones de algunos otros fármacos simpaticomiméticos de uso común duran de 30 minutos a 2 horas.

Drogas importantes que *estimular* receptores adrenérgicos específicos son *fenilefrina* (receptores alfa), *isoproterenol* (receptores beta), y *albuterol* (solo beta$_2$ receptores).

Fármacos que provocan la liberación de noradrenalina del nervio Finales. Ciertos fármacos tienen una acción simpaticomimética indirecta en lugar de excitar directamente los órganos efectores adrenérgicos. Estos medicamentos incluyen*efedrina, tiramina,* y *anfetamina.*
Su efecto es provocar la liberación de noradrenalina de sus vesículas de almacenamiento en las terminaciones nerviosas simpáticas. La noradrenalina liberada a su vez provoca los efectos simpáticos.

Fármacos que bloquean la actividad adrenérgica. Acción adrenérgica La actividad se puede bloquear en varios puntos del proceso de estimulación, de la siguiente manera:

1. Se puede prevenir la síntesis y el almacenamiento de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. La droga más conocida que causa este efecto es*reserpina.*
2. Puede bloquearse la liberación de noradrenalina de las terminaciones simpáticas. Este efecto puede ser causado por *guanetidina.*
3. El simpático *alfa* los receptores pueden bloquearse. Dos drogas que bloquean tanto alfa$_1$ y alfa$_2$ los receptores adrenérgicos son *fenoxibenzamina* y *fentolamina.* Se- alfa lectiva$_1$ Los bloqueadores adrenérgicos incluyen *prazosina* y *terazosina,* mientras que *yohimbina* bloques alfa$_2$ receptores.
4. El simpático *beta* los receptores pueden bloquearse. Una droga que bloquea tanto la beta$_1$ y beta$_2$ receptores es *proprano jajaja.* Fármacos que bloquean principalmente la beta$_1$ los receptores son *atenolol, nebivolol,* y *metoprolol.*
5. La actividad simpática puede bloquearse con fármacos que bloquean la transmisión de impulsos nerviosos a través de los ganglios autónomos. Se tratan en una sección posterior, pero los fármacos que bloquean la transmisión simpática y parasimpática a través de los ganglios incluyen*hexametonio* y *pentolinio.*

Fármacos que actúan sobre los órganos efectores colinérgicos

Fármacos parasimpaticomiméticos (fármacos colinérgicos). As- La tilcolina inyectada por vía intravenosa generalmente no causa exactamente los mismos efectos en todo el cuerpo que la estimulación parasimpática porque la mayor parte de la acetilcolina es destruida por la colinesterasa en la sangre y los fluidos corporales antes de que pueda llegar a todos los órganos efectores. Sin embargo, varios otros fármacos que no se destruyen tan rápidamente pueden producir efectos parasimpáticos generalizados típicos; estos se llaman*fármacos parasimpaticomiméticos.*

Dos fármacos parasimpaticomiméticos de uso común son *pilocarpina* y *metacolina.* Actúan directamente sobre el tipo muscarínico de receptores colinérgicos.

Fármacos que tienen un efecto potenciador parasimpático: fármacos anticolinesterasa. Algunas drogas no tienen un efecto directo sobre los órganos efectores parasimpáticos, pero potencia los efectos de la acetilcolina secretada naturalmente en las terminaciones parasimpáticas. Son los mismos medicamentos que los discutidos enCapítulo 7 que potencian el efecto de la acetilcolina en la unión neuromuscular. Estos medicamentos incluyen*neostigmina, piridostigmina,* y *ambenonium.*

Inhiben la acetilcolinesterasa, por lo que *Previniendo la rápida destrucción de la acetilcolina.* liberado en las terminaciones nerviosas parasimpáticas. Como consecuencia, la cantidad de acetilcolina aumenta con los estímulos sucesivos y también aumenta el grado de acción.

Fármacos que bloquean la actividad colinérgica en los órganos efectores: fármacos antimuscarínicos. *Atropina* y drogas similares, tal como *homatropina* y *escopolamina, bloquea la acción de la acetilcolina sobre el tipo muscarínico de órganos efectores colinérgicos*. Estas drogas*no* afectan la acción nicotínica de la acetilcolina sobre las neuronas posganglionares o sobre el músculo esquelético.

Fármacos que estimulan o bloquean las neuronas posganglionares simpáticas y parasimpáticas

Fármacos que estimulan la neuropatía posganglionar autonómica rons. Las neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático y parasimpático secretan acetilcolina en sus terminaciones y la acetilcolina a su vez estimula las neuronas posganglionares. Además, la acetilcolina inyectada también puede estimular las neuronas posganglionares de ambos sistemas, provocando al mismo tiempo efectos simpáticos y parasimpáticos en todo el cuerpo.

Nicotina es otro fármaco que puede estimular las neuronas posganglionares de la misma manera que la acetilcolina, porque todas las membranas de estas neuronas contienen la *tipo nicotínico de receptor de acetilcolina.* Por tanto, los fármacos que provocan efectos autonómicos al estimular las neuronas posganglionares se denominan *drogas nicotínicas.* Algunas otras drogas, como *metacolina*, tienen acciones tanto nicotínicas como muscarínicas, mientras que *pilocarpina* sólo tiene acciones muscarínicas.

La nicotina excita las neuronas posganglionares simpáticas y parasimpáticas al mismo tiempo, lo que produce una fuerte vasoconstricción simpática en los órganos y extremidades abdominales, pero al mismo tiempo produce efectos parasimpáticos como un aumento de la actividad gastrointestinal.

Fármacos bloqueadores ganglionares. Drogas que bloquean los impulsos transmisión de las neuronas preganglionares autónomas a las neuronas posganglionares incluyen *ion tetraetilamonio, ion hexametonio,* y *pentolinio.* Estos fármacos bloquean la estimulación por acetilcolina de las neuronas posganglionares en los sistemas simpático y parasimpático simultáneamente. A menudo se utilizan para bloquear la actividad simpática, pero rara vez para bloquear la actividad parasimpática porque sus efectos de bloqueo simpático suelen eclipsar con creces los efectos del bloqueo parasimpático. Los fármacos bloqueadores de los ganglios especialmente pueden reducir la presión arterial rápidamente, pero no son muy útiles clínicamente porque sus efectos son difíciles de controlar.

Bibliografía

Alba BK, Castellani JW, Charkoudian N: Vasoconstricción cutánea inducida por el frío en humanos: función, disfunción y lo claramente contraproducente. Exp Physiol 104: 1202, 2019.

Cannon WB: Organización para la homeostasis fisiológica. Physiol Rev 9: 399, 1929.

Cheshire WP Jr, Goldstein DS: El examen físico como una ventana a los trastornos autonómicos. Clin Auton Res 28:23, 2018.

DiBona GF: Sistema nervioso simpático e hipertensión. Hipertensión 61: 556, 2013.

Elefteriou F: Impacto del sistema nervioso autónomo en el esqueleto. Physiol Rev 98: 1083, 2018.

Esler M: Estrés mental y enfermedad cardiovascular humana. Neurosci Biobehav Rev 74 (Parte B): 269, 2017.

Goldstein DS, Cheshire WP: Roles of catechol neurochemistry en las pruebas de función autónoma. Clin Auton Res 28: 273, 2018.

Gourine AV, Ackland GL: Cardíaco vago y ejercicio. Fisiología (Bethesda) 34:71, 2019.

Guyenet PG, Bayliss DA: Control neuronal de la respiración y homeostasis del CO2. Neuron 87: 946, 2015.

Guyenet PG, Stornetta RL, Holloway BB et al: médula ventrolateral rostral e hipertensión. Hipertensión 72: 559, 2018.

Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA et al: Hipertensión inducida por obesidad: interacción de mecanismos neurohumorales y renales. Circ Res 116: 991, 2015.

Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M: Sistemas catecolaminérgicos en el estrés: enfoques genéticos estructurales y moleculares. Physiol Rev 89: 535, 2009.

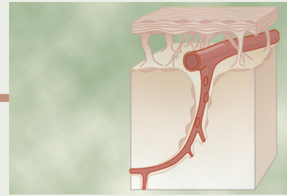
Lohmeier TE, Hall JE: neuromodulación basada en dispositivos para la terapia de hipertensión resistente. Circ Res 124: 1071, 2019.

Novak P: Trastornos autónomos. Am J Med 132: 420, 2019.

Rao M, Gershon MD: Desarrollo del sistema nervioso entérico: ¿qué podría salir mal? Nat Rev Neurosci 19: 552, 2018. Reardon C, Murray K, Lomax AE: comunicación neuroinmune en salud y enfermedad. Physiol Rev 98: 2287, 2018.

Tank AW, Lee Wong D: Efectos centrales y periféricos de las catecolaminas circulantes. Compr Physiol 5: 1, 2015.

Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM: descripción general de la anatomía, fisiología y farmacología del sistema nervioso autónomo. Compr Physiol 6: 1239, 2016.



CAPÍTULO 6 2

Flujo sanguíneo cerebral, líquido cefalorraquídeo, y metabolismo cerebral

Hasta ahora, hemos discutido la función del cerebro como si fuera independiente de su flujo sanguíneo, su metabolismo y sus fluidos. Sin embargo, esto está lejos de ser cierto porque las anomalías de cualquiera de estos aspectos pueden afectar profundamente la función cerebral. Por ejemplo, el cese total del flujo sanguíneo al cerebro provoca inconsciencia dentro 5 a 10 segundos por falta de oxígeno (O_2) la entrega a las células cerebrales casi detiene el metabolismo en estas celdas. Además, en una escala de tiempo más larga, las anomalías del líquido cefalorraquídeo, ya sea su composición o la presión del líquido, pueden tener efectos igualmente graves sobre la función cerebral.

EL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL

El flujo sanguíneo del cerebro es suministrado por cuatro arterias grandes, dos arterias carótidas y dos vertebrales, que se fusionan para formar la *círculo de Willis* en la base del cerebro. Las arterias que surgen del círculo de Willis viajan a lo largo de la superficie del cerebro y dan lugar a*pial* arterias, que se ramifican en vasos más pequeños llamados *arterias penetrantes* y *arteriolas* (**Figura 62-1.**). Los vasos penetrantes están ligeramente separados del tejido cerebral por una extensión del espacio subaracnoideo llamado*Espacio Virchow-Robin.* Los vasos penetrantes se sumergen en el tejido cerebral, dando lugar a arteriolas intracerebrales, que eventualmente se ramifican en capilares donde el intercambio entre la sangre y los tejidos de O_2, nutrientes, dióxido de carbono (CO_2) y se producen metabolitos.

REGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL

El flujo sanguíneo normal a través del cerebro de una persona adulta promedia de 50 a 65 ml / 100 g de tejido cerebral / min. Para todo el cerebro, esto equivale a 750 a 900 ml / min. Por tanto, el cerebro constituye sólo alrededor del 2% del peso corporal, pero recibe el 15% del gasto cardíaco en reposo.

Como en la mayoría de los otros tejidos, el flujo sanguíneo cerebral está muy relacionado con el metabolismo tisular. Se cree que varios factores metabólicos contribuyen al flujo sanguíneo cerebral. regulación: (1) CO_2 concentración; (2) ion de hidrógeno (H^+) concentración; (3) O_2 concentración; y (4) sustancias liberadas de*astrocitos*, que son especializados, células no neuronales que parecen acoplar la actividad neuronal con la regulación del flujo sanguíneo local (ver **Figura 62-1.**).

Exceso de CO_2 o H^+ Aumento de concentración

El flujo sanguíneo cerebral. Un aumento de CO_2 La concentración en la sangre arterial que perfunde el cerebro aumenta en gran medida el flujo sanguíneo cerebral. Esto se demuestra en**Figura 62-2.**, que muestra que un aumento del 70% en la presión arterial parcial seguro de CO_2 (P_{CO_2}) duplica aproximadamente el flujo sanguíneo cerebral.

CO_2 Se cree que aumenta el flujo sanguíneo cerebral al combinarse primero con agua en los fluidos corporales para formar carbónico. ácido, con la posterior disociación de este ácido para formar H^+.

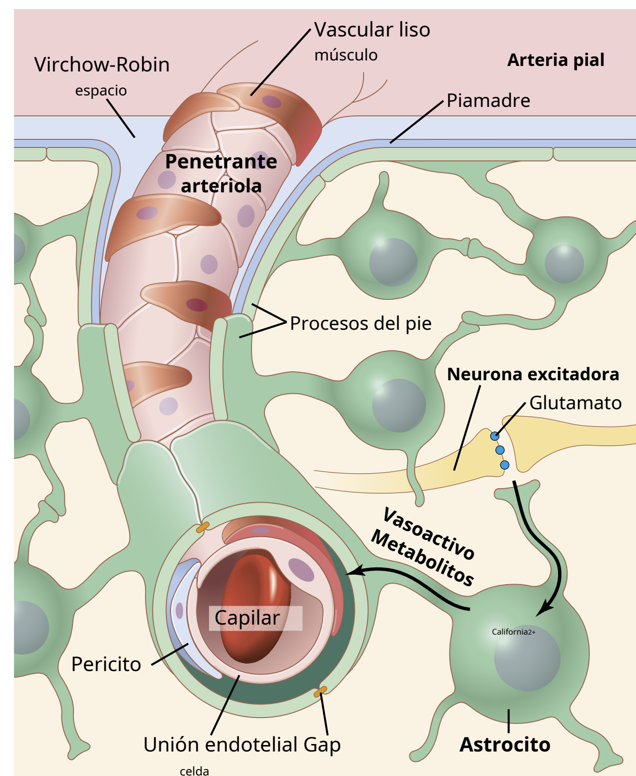


Figura 62-1. Arquitectura de los vasos sanguíneos cerebrales y mecanismo potencial para la regulación del flujo sanguíneo por los astrocitos. Las arterias piales se encuentran en la glía limitante y las arterias penetrantes están rodeadas por apófisis de astrocitos del pie. Tenga en cuenta que los astrocitos también tienen procesos finos que están estrechamente asociados con las sinapsis.

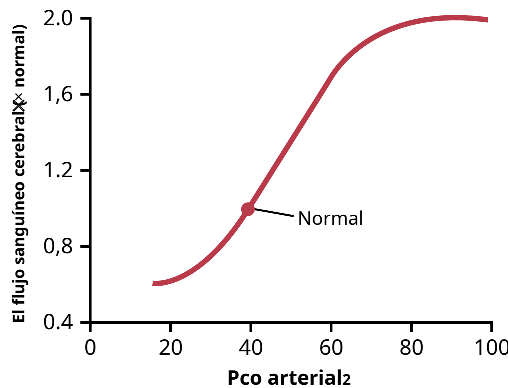


Figura 62-2. Relación entre P arterial$_{CO2}$ y flujo sanguíneo cerebral.

El h+ luego causa vasodilatación de los vasos cerebrales, siendo la dilatación casi directamente proporcional al aumento de H^+ concentración hasta un límite de flujo sanguíneo de aproximadamente el doble de lo normal.

Otras sustancias que aumentan la acidez del tejido cerebral y, por tanto, aumentan el H^+ La concentración también aumentará el flujo sanguíneo cerebral. Tales sustancias incluyen ácido láctico, ácido pirúvico y cualquier otro material ácido formado por el metabolismo de los tejidos.

Importancia del control del flujo sanguíneo cerebral por CO_2 y H^+. Aumento de H^+ la concentración deprime enormemente actividad neuronal. Por lo tanto, es una suerte que el aumento de H^+ La concentración también provoca un aumento del flujo sanguíneo, que a su vez lleva H^+, CO_2, y otras sustancias formadoras de ácido está lejos de los tejidos cerebrales. Pérdida de CO_2 elimina el ácido carbónico de los tejidos; esta acción, junto con la eliminación de otros ácidos, reduce el H^+ concentración de regreso a la normalidad. Por lo tanto, este mecanismo ayuda a mantener una constante H^+ concentración en los fluidos cerebrales y, por lo tanto, ayuda a mantener un nivel normal y constante de actividad neuronal.

La deficiencia de oxígeno como regulador del flujo sanguíneo cerebral. Excepto durante períodos de intensa actividad cerebral, el tasa de O_2 La utilización por el tejido cerebral permanece dentro límites estrechos: casi exactamente 3,5 (± 0,2) ml de O_2/ 100 g de tejido cerebral / min. Si el flujo sanguíneo cerebral se vuelve insuficiente para suministrar suficiente O_2, la O_2 la deficiencia casi inmediatamente causa vasodilatación, devolviendo el flujo sanguíneo cerebral y transporte de O_2 a los tejidos cerebrales a casi normal. Por tanto, este mecanismo regulador del flujo sanguíneo local se más exactamente igual en el cerebro que en los vasos sanguíneos coronarios, en el músculo esquelético y en la mayoría de las otras áreas circulatorias del cuerpo.

Los experimentos han demostrado que una disminución en el cerebro *tejido* presión parcial de O_2 (Correos$_2$) por debajo de unos 30 mmHg (el valor normal es 35-40 mm Hg) comienza inmediatamente para aumentar el flujo sanguíneo cerebral. Esto es fortuito porque la función cerebral se trastorna a valores más bajos de Po_2, especialmente en Po_2 niveles por debajo de 20 mm Hg. Incluso el coma puede resultado en estos niveles bajos. Por lo tanto, la O_2 mecanismo para la regulación local del flujo sanguíneo cerebral es un importante respuesta protectora contra la actividad neuronal cerebral disminuida y, por lo tanto, contra el trastorno de la capacidad mental.

Las sustancias liberadas de los astrocitos regulan los cer- flujo de sangre ebral. La creciente evidencia sugiere que el estrecho acoplamiento entre la actividad neuronal y el flujo sanguíneo cerebral se debe, en parte, a las sustancias liberadas de *los astrocitos*también llamado *células astrogliales*) que rodean los vasos sanguíneos del sistema nervioso central. Los astrocitos tienen forma de estrella*células no neuronales* que apoyan y protegen las neuronas, además de proporcionar nutrición. Tienen numerosas proyecciones que hacen contacto con las neuronas y los vasos sanguíneos circundantes, proporcionando un mecanismo potencial para la comunicación neurovascular. Astrocitos de materia gris *(astrocitos protoplásmicos)* extender los procesos finos que cubren la mayoría de las sinapsis y grandes *procesos del pie* que están estrechamente opuestos a la pared vascular (ver **Figura 62-1.**). Los estudios experimentales han demostrado que la estimulación eléctrica de las neuronas glutaminérgicas excitadoras conduce a un aumento de la concentración de iones de calcio intracelular en los procesos del pie de los astrocitos y a la vasodilatación de las arteriolas cercanas. Estudios adicionales han sugerido que la vasodilatación está mediada por varios metabolitos vasoactivos liberados por los astrocitos. Aunque los mediadores precisos aún no están claros, se ha sugerido que el óxido nítrico, los metabolitos del ácido araquidónico, los iones potasio, la adenosina y otras sustancias generadas por los astrocitos en respuesta a la estimulación de las neuronas excitadoras adyacentes son importantes para mediar la vasodilatación local.

Medición del flujo sanguíneo cerebral y efecto de Actividad cerebral en el flujo. Se ha desarrollado un método para registrar el flujo sanguíneo en hasta 256 segmentos aislados de la corteza cerebral humana simultáneamente. Para registrar el flujo sanguíneo en estos segmentos, se inyecta una sustancia radiactiva, como xenón radiactivo (Xe), en la arteria carótida; luego, la radiactividad de cada segmento de la corteza se registra a medida que la sustancia radiactiva atraviesa el tejido cerebral. Para ello, se presionan 256 pequeños detectores de centelleo radiactivo contra la superficie de la corteza. La rapidez del aumento y la disminución de la radiactividad en cada segmento de tejido es una medida directa de la velocidad del flujo sanguíneo a través de ese segmento.

Usando esta técnica, ha quedado claro que el flujo sanguíneo en cada segmento individual del cerebro cambia entre un 100% y un 150% en segundos en respuesta a cambios en la actividad neuronal local. Por ejemplo, simplemente apretar la mano en un puño provoca un aumento inmediato del flujo sanguíneo en la corteza motora del lado opuesto del cerebro. Leer un libro aumenta el flujo sanguíneo, especialmente en las áreas visuales de la corteza occipital y en las áreas de percepción del lenguaje de la corteza temporal. Este procedimiento de medición también se puede utilizar para localizar el origen de los ataques epilépticos porque el flujo sanguíneo cerebral local aumenta de forma aguda y marcada en el punto focal de cada ataque.

Figura 62-3. demuestra el efecto de la actividad neuronal local sobre el flujo sanguíneo cerebral al mostrar un aumento típico en el flujo sanguíneo occipital registrado en el cerebro de un gato cuando se le ilumina los ojos con luz intensa durante medio minuto.

El flujo sanguíneo y la actividad neuronal en diferentes regiones del cerebro también pueden evaluarse indirectamente mediante *imagen de resonancia magnética funcional* (fMRI). Este método se basa en el



Figura 62-3. Aumento del flujo sanguíneo a las regiones occipitales del cerebro de un gato cuando se le ilumina los ojos.

observación de que la hemoglobina rica en oxígeno (oxihemoglobina) y la hemoglobina pobre en oxígeno (desoxihemoglobina) en la sangre se comportan de manera diferente en un campo magnético. *La desoxihemoglobina es un paramagnético* molécula (es decir, atraída por un campo magnético aplicado externamente), mientras que *la oxihemoglobina es diamagnética* (es decir, repelido por un campo magnético). La presencia de desoxihemoglobina en un vaso sanguíneo causa una diferencia medible de la señal de protón de resonancia magnética (MR) del vaso y su tejido circundante. los *dependiente del nivel de oxígeno en sangre* (Las señales BOLD) obtenidas de fMRI, sin embargo, dependen de la cantidad total de desoxihemoglobina en el espacio tridimensional específico (voxel) del tejido cerebral que se está evaluando. Esto, a su vez, está influenciado por la tasa de flujo sanguíneo, volumen de sangre y tasa de O_2 consumo en el vóxel específico del tejido cerebral. Por esta razón, BOLD La resonancia magnética funcional proporciona solo una estimación indirecta del flujo sanguíneo regional, aunque también se puede utilizar para producir mapas que muestren qué partes del cerebro se activan en un proceso mental particular.

Un método alternativo de resonancia magnética llamado *etiquetado de espín arterial* (ASL) se puede utilizar para proporcionar una evaluación más cuantitativa del flujo sanguíneo regional. ASL funciona manipulando la señal de RM de la sangre arterial antes de que se envíe a diferentes áreas del cerebro. Al restar dos imágenes en las que la sangre arterial se manipula de manera diferente, la señal del protón estático en el resto del tejido se resta, dejando solo la señal que surge de la sangre arterial suministrada. Las imágenes ASL y BOLD se pueden usar juntas simultáneamente para proporcionar una sonda del flujo sanguíneo cerebral regional y la función neuronal.

La autorregulación del flujo sanguíneo cerebral protege al cerebro de los cambios en la presión arterial. Durante el día normal actividades, la presión arterial puede fluctuar ampliamente, elevándose a niveles altos durante los estados de excitación o actividad extenuante y cayendo a niveles bajos durante el sueño. Sin embargo, el flujo sanguíneo cerebral está "autorregulado" extremadamente bien entre los límites de presión arterial de aproximadamente 60 y 150 mm Hg (**Figura 62-4.**). Es decir, las reducciones agudas de la presión arterial media hasta un mínimo de 60 mm Hg o un aumento de hasta 150 mm Hg no provocan cambios importantes en el flujo sanguíneo cerebral en personas que tienen una autorregulación normal.

En personas que tienen *hipertensión crónica* hay remodelación hipertrófica de sus vasos sanguíneos cerebrales, así como vasos sanguíneos en otros órganos (discutido en Capítulo 17), y la curva autorreguladora se desplaza a presiones arteriales más altas. Este restablecimiento de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral protege parcialmente al cerebro de los efectos dañinos de la presión arterial alta. pero también hace que el cerebro sea vulnerable

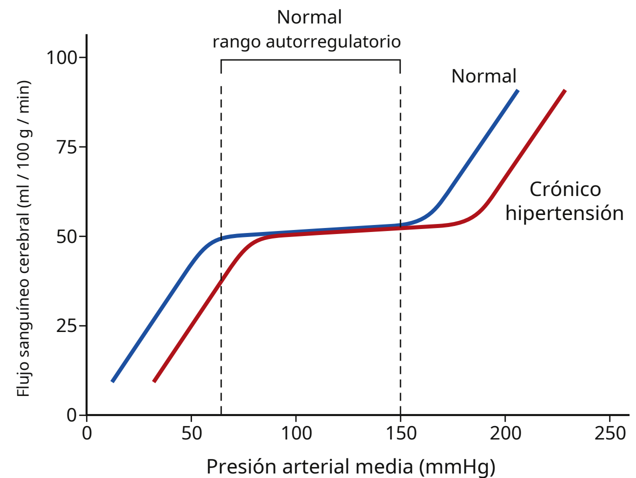


Figura 62-4. Autorregulación del flujo sanguíneo cerebral durante cambios agudos en la presión arterial media en sujetos con normotensión *(curva azul)* e hipertensión crónica *(curva roja).* los *líneas verticales discontinuas* indicar el rango autorregulatorio normal aproximado.

capaz de sufrir isquemia grave si la presión arterial se reduce demasiado rápidamente por debajo del rango de autorregulación. Si la presión arterial cae por debajo de los límites de la autorregulación, el flujo sanguíneo cerebral se reduce considerablemente.

El deterioro de la autorregulación hace que el flujo sanguíneo cerebral dependa mucho más de la presión arterial. Por ejemplo, en *preeclampsia,* un trastorno del embarazo asociado con disfunción vascular e hipertensión, la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral puede verse afectada, lo que lleva a aumentos dependientes de la presión en el flujo sanguíneo cerebral, interrupción del endotelio vascular, edema y convulsiones en algunos casos. En la vejez, la aterosclerosis y diversos trastornos cerebrales, la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral también puede verse afectada, lo que aumenta el riesgo de lesión cerebral dependiente de la presión arterial.

Papel del sistema nervioso simpático en el control flujo sanguíneo cerebral ling. El sistema circulatorio cerebral tiene una fuerte inervación simpática que pasa hacia arriba desde los ganglios simpáticos cervicales superiores en el cuello y luego al cerebro junto con las arterias cerebrales. Esta inervación irriga tanto las grandes arterias cerebrales como las arterias que penetran en la sustancia del cerebro. Sin embargo, la sección transversal de los nervios simpáticos o la estimulación de leve a moderada de los mismos generalmente causa pocos cambios en el flujo sanguíneo cerebral porque el mecanismo de autorregulación del flujo sanguíneo puede anular los efectos nerviosos.

Cuando la presión arterial media aumenta de forma aguda a un nivel excepcionalmente alto, como durante el ejercicio intenso o durante otros estados de actividad circulatoria excesiva, el sistema nervioso simpático normalmente contrae las arterias cerebrales grandes e intermedias lo suficiente como para evitar que la alta presión llegue a las más pequeñas. vasos sanguíneos del cerebro. Este mecanismo es importante para prevenir las hemorragias vasculares en el cerebro, es decir, para prevenir el "accidente cerebrovascular".

MICROCIRCULACIÓN CEREBRAL

Como ocurre con casi todos los demás tejidos del cuerpo, el número de capilares sanguíneos en el cerebro es mayor donde las necesidades metabólicas son mayores. La tasa metabólica general

de la materia gris del cerebro, donde se encuentran los cuerpos de las células neuronales, es aproximadamente cuatro veces mayor que la de la materia blanca; en consecuencia, el número de capilares y la tasa de flujo sanguíneo también son aproximadamente cuatro veces mayores en la materia gris.

Una característica estructural importante de los capilares cerebrales es que la mayoría de ellos tienen muchas menos "fugas" que los capilares sanguíneos en casi cualquier otro tejido del cuerpo. Una razón de este fenómeno es que los capilares están sostenidos en todos los lados por "pies gliales", que son pequeñas proyecciones de las células gliales circundantes (p. Ej., Células astrogliales) que se apoyan en todas las superficies de los capilares y brindan apoyo físico para evitar el estiramiento excesivo. de los capilares en caso de hipertensión arterial capilar.

Las paredes de las pequeñas arteriolas que conducen a los capilares cerebrales se vuelven muy gruesas en las personas en las que se desarrolla la presión arterial alta, y estas arteriolas permanecen significativamente contraídas todo el tiempo para evitar la transmisión de la presión alta a los capilares. Veremos más adelante en el capítulo que siempre que estos sistemas de protección contra la trasudación de líquido al cerebro se descomponen, se produce un edema cerebral grave, que puede conducir rápidamente al coma y la muerte.

El "accidente cerebrovascular" cerebral ocurre cuando los vasos sanguíneos cerebrales se bloquean o se rompen

Casi todas las personas mayores tienen obstrucción de algunas arterias pequeñas en el cerebro, y hasta un 10% eventualmente tiene una obstrucción suficiente como para causar una alteración grave de la función cerebral, una condición llamada "accidente cerebrovascular".

Muchos accidentes cerebrovasculares son causados por placas arterioescleróticas que ocurren en una o más de las arterias alimentadoras del cerebro. Las placas pueden activar el mecanismo de coagulación de la sangre, provocando que se produzca un coágulo de sangre y bloqueando el flujo sanguíneo en la arteria, lo que conduce a una pérdida aguda de la función cerebral en un área localizada.

En aproximadamente el 25% de las personas en las que se desarrollan accidentes cerebrovasculares, la presión arterial alta hace que uno de los vasos sanguíneos estalle; entonces ocurre una hemorragia que comprime el tejido cerebral local y compromete aún más sus funciones. Los efectos neurológicos de un accidente cerebrovascular están determinados por el área del cerebro afectada. Uno de los tipos más comunes de accidente cerebrovascular es el bloqueo del *arteria cerebral media* que suministra la porción media de un hemisferio cerebral. Por ejemplo, si la arteria cerebral media está bloqueada en el lado izquierdo del cerebro, es probable que la persona pierda la función en el área de comprensión del habla de Wernicke en el hemisferio cerebral izquierdo, y también se vuelve incapaz de hablar palabras debido a la pérdida de la enfermedad de Broca. área motora para la formación de palabras. Además, la pérdida de función de las áreas de control neuromotor del hemisferio izquierdo puede crear parálisis espástica de la mayoría de los músculos del lado opuesto del cuerpo.

De manera similar, el bloqueo de un *arteria cerebral posterior* provocará un infarto del polo occipital del hemisferio del mismo lado que el bloqueo, lo que provoca la pérdida de visión en ambos ojos en la mitad de la retina del mismo lado que la lesión del ictus. Especialmente devastadores son los accidentes cerebrovasculares que involucran el suministro de sangre al mesencéfalo porque este efecto puede bloquear la conducción nerviosa en las principales vías entre el cerebro y la médula espinal, causando*anomalías sensoriales y motoras* .

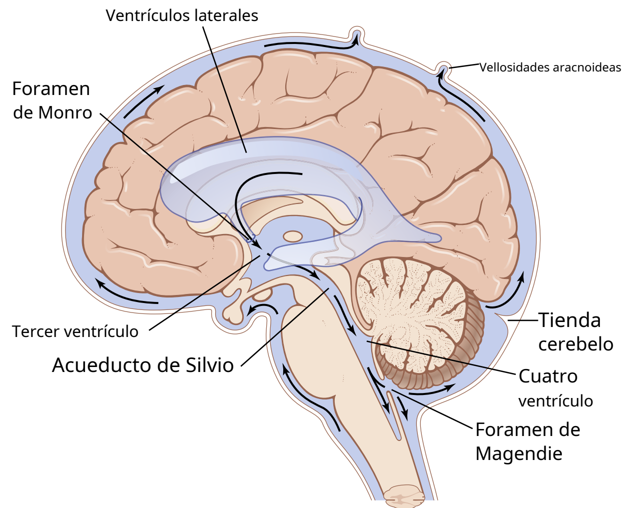


Figura 62-5. los *flechas* muestran la vía del flujo de líquido cefalorraquídeo desde los plexos coroideos en los ventrículos laterales hasta las vellosidades aracnoideas que sobresalen hacia los senos durales.

Como se discutió en Capítulo 60, pequeños infartos o micro-las hemorragias en los vasos sanguíneos pequeños pueden causar " *trazos silenciosos* "sin síntomas evidentes que no sean un deterioro cognitivo sutil. Sin embargo, estas pequeñas áreas donde se ha producido un infarto pueden detectarse mediante imágenes por resonancia magnética (IRM) o tomografía computarizada (TC). Se estima que aproximadamente el 25% de las personas mayores de 80 años han tenido uno o más infartos cerebrales silenciosos.

SISTEMA DE FLUIDO CEREBROSPINAL

Toda la cavidad cerebral que encierra el cerebro y la médula espinal tiene una capacidad de aproximadamente 1600 a 1700 ml. Aproximadamente 150 ml de esta capacidad están ocupados por*fluido cerebroespinal* y el resto por el cerebro y el cordón. Este fluido, como se muestra en**Figura 62-5.**, está presente en el *ventrículos del cerebro,* en el *cisternas alrededor del exterior del cerebro,* y en el *espacio subaracnoideo alrededor del cerebro y la médula espinal.* Todas estas cámaras están conectadas entre sí y la presión del fluido se mantiene a un nivel sorprendentemente constante.

FUNCIÓN AMORTIGUADOR DEL LÍQUIDO CEREBROSPINAL

Una función principal del líquido cefalorraquídeo es proteger al cerebro dentro de su sólida bóveda. El cerebro y el líquido cefalorraquídeo tienen aproximadamente la misma gravedad específica (con solo un 4% de diferencia), por lo que el cerebro simplemente flota en el líquido. Por lo tanto, un golpe en la cabeza, si no es demasiado intenso, mueve todo el cerebro simultáneamente con el cráneo, haciendo que ninguna porción del cerebro se contorsione momentáneamente por el golpe.

Contrecoup. Cuando un golpe en la cabeza es extremadamente severo, es posible que no dañe el cerebro del lado de la cabeza donde se golpeó, pero es probable que dañe el lado opuesto. Este fenómeno se conoce como "contrecoup", y la razón de este efecto es la siguiente: Cuando el golpe es

golpeado, el líquido del lado golpeado es tan incompresible que a medida que el cráneo se mueve, el líquido empuja al cerebro al mismo tiempo al unísono con el cráneo. En el lado opuesto al área golpeada, el movimiento repentino de todo el cráneo hace que el cráneo se separe momentáneamente del cerebro debido a la inercia del cerebro, creando por una fracción de segundo un espacio de vacío en la bóveda craneal en el área opuesta a el golpe. Luego, cuando el cráneo ya no está siendo acelerado por el golpe, el vacío colapsa repentinamente y el cerebro golpea la superficie interna del cráneo.

Los polos y las superficies inferiores de los lóbulos frontal y temporal, donde el cerebro entra en contacto con protuberancias óseas en la base del cráneo, son a menudo los sitios de lesión y *contusiones* (contusiones) después de un golpe fuerte en la cabeza, como el experimentado por un boxeador. Si la contusión ocurre en el mismo lado que la lesión por impacto, es una *golpe de Estado;* si ocurre en el lado opuesto, la contusión es una *lesión de contragolpe.*

Las lesiones por golpe y contragolpe también pueden ser causadas por una rápida aceleración o desaceleración sola en ausencia de impacto físico debido a un golpe en la cabeza. En estos casos, el cerebro puede rebotar en la pared del cráneo, causando una lesión por golpe, y luego también rebotar en el lado opuesto, causando una contusión en contragolpe. Se cree que estas lesiones ocurren, por ejemplo, en el "síndrome del bebé sacudido" o, a veces, en accidentes de tráfico.

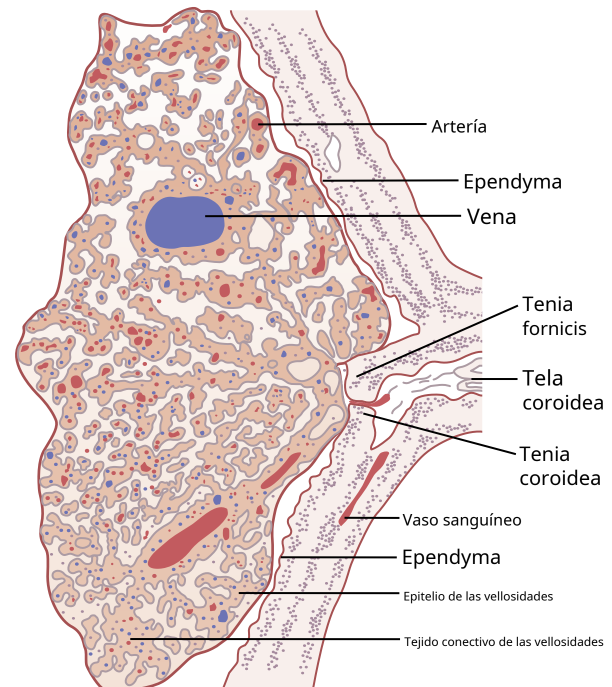


Figura 62-6. Plexo coroideo en un ventrículo lateral.

FORMACIÓN, FLUJO Y ABSORCIÓN DE LÍQUIDO CEREBROSPINAL

El líquido cefalorraquídeo se forma a una velocidad de aproximadamente 500 ml / día, que es de tres a cuatro veces más que el volumen total de líquido en todo el sistema de líquido cefalorraquídeo. Aproximadamente dos tercios o más de este fluido se origina como*secreción de los plexos coroideos* en los cuatro ventrículos, *principalmente en los dos ventrículos laterales*. Las superficies ependimarias de todos los ventrículos y las membranas aracnoideas secretan pequeñas cantidades adicionales de líquido. Una pequeña cantidad proviene del cerebro a través de los espacios perivasculares que rodean los vasos sanguíneos que pasan por el cerebro.

Las flechas en **Figura 62-5.** muestran que los principales canales de flujo de fluido desde el *plexos coroideos* y luego a través del sistema de líquido cefalorraquídeo. El fluido secretado en el*ventrículos laterales* pasa primero al *tercer ventrículo;* luego, después de la adición de pequeñas cantidades de líquido del tercer ventrículo, fluye hacia abajo a lo largo del *acueducto de Silvio* en el *cuarto ventrículo,* donde se agrega otra cantidad mínima de líquido. Finalmente, el líquido sale del cuarto ventrículo a través de tres pequeñas aberturas,*dos agujeros laterales de Luschka* y un *foramen de la línea media de Magendie,* entrando al *cisterna magna,* un espacio líquido que se encuentra detrás de la médula y debajo del cerebelo.

La cisterna magna es continua con la *espacio subaracnoideo* que rodea todo el cerebro y la médula espinal. Casi todo el líquido cefalorraquídeo fluye hacia arriba desde la cisterna magna a través de los espacios subaracnoideos que rodean el cerebro. Desde aquí, el fluido fluye hacia y a través de múltiples *vellosidades aracnoideas* que se proyectan hacia el gran seno venoso sagital y otros senos venosos del cerebro. Por lo tanto, cualquier líquido extra se vacía en la sangre venosa a través de los poros de estas vellosidades.

Secreción por el plexo coroideo. los *plexo coroideo,* una sección de la cual se muestra en **Figura 62-6.**, es un crecimiento similar a una coliflor de vasos sanguíneos cubiertos por una capa delgada de células epiteliales. Este plexo se proyecta hacia el cuerno temporal de cada ventrículo lateral, la porción posterior del tercer ventrículo y el techo del cuarto ventrículo.

La secreción de líquido hacia los ventrículos por parte del plexo coroideo depende principalmente del transporte activo de iones de sodio a través de las células epiteliales que recubren el exterior del plexo. Las cargas positivas de los iones de sodio, a su vez, arrastran grandes cantidades de iones de cloruro con carga negativa. Los dos iones aumentan la cantidad de cloruro de sodio osmóticamente activo en el líquido cefalorraquídeo, que luego provoca la ósmosis casi inmediata de agua a través de la membrana, proporcionando así el líquido de la secreción.

Los procesos de transporte menos importantes mueven pequeñas cantidades de glucosa al líquido cefalorraquídeo y los iones de potasio y bicarbonato del líquido cefalorraquídeo a los capilares. Por tanto, las características resultantes del líquido cefalorraquídeo se convierten en las siguientes: presión osmótica, aproximadamente igual a la del plasma; concentración de iones sodio, también aproximadamente igual a la del plasma; ión cloruro, aproximadamente un 15% más que en plasma; ión potasio, aproximadamente un 40% menos; y glucosa, aproximadamente un 30% menos.

Absorción de líquido cefalorraquídeo a través de las vellosidades aracnoideas. los *vellosidades aracnoideas* son proyecciones hacia adentro microscópicas en forma de dedos de la membrana aracnoidea

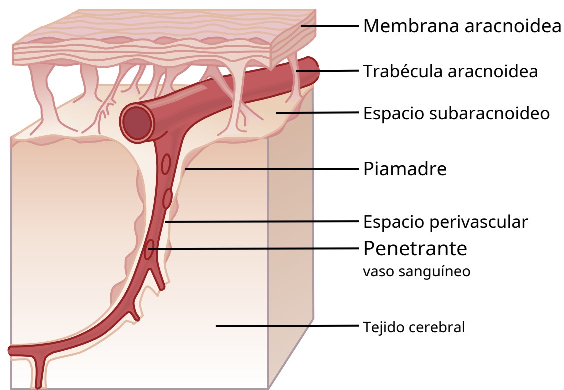


Figura 62-7. Drenaje de un espacio perivascular hacia el espacio subaracnoideo. *(Modificado de Ranson SW, Clark SL: Anatomía del sistema nervioso. Filadelfia: WB Saunders, 1959.)*

a través de las paredes y hacia los senos venosos. Los conglomerados de estas vellosidades forman estructuras macroscópicas llamadas *granulaciones aracnoideas* que se puede ver sobresaliendo hacia los senos nasales. Se ha demostrado mediante microscopía electrónica que las células endoteliales que cubren las vellosidades tienen conductos vesiculares directamente a través de los cuerpos de las células lo suficientemente grandes como para permitir un flujo relativamente libre de (1) líquido cefalorraquídeo, (2) moléculas de proteína disueltas e (3) incluso partículas como grandes como glóbulos rojos y blancos en la sangre venosa.

Espacios perivasculares y líquido cefalorraquídeo. Las grandes arterias y venas del cerebro se encuentran en la superficie del cerebro, pero sus extremos penetran hacia adentro, llevando consigo una capa de *piamadre,* la membrana que recubre el cerebro, como se muestra en **Figura 62-7.**. La pia solo se adhiere ligeramente a los vasos, por lo que un espacio, el*espacio perivascular,* existe entre él y cada recipiente. Por lo tanto, los espacios perivasculares siguen tanto a las arterias como a las venas hacia el cerebro hasta donde llegan las arteriolas y las vénulas.

Función linfática de los espacios perivasculares. Como ocurre en otras partes del cuerpo, una pequeña cantidad de proteína se escapa de los capilares cerebrales hacia los espacios intersticiales del cerebro. La proteína que se filtra hacia los espacios intersticiales del cerebro deja el tejido que fluye con líquido a través de los espacios perivasculares hacia los espacios subaracnoideos. Al llegar a los espacios subaracnoideos, la proteína fluye con el líquido cefalorraquídeo para ser absorbida a través del *vellosidades aracnoideas* en las grandes venas cerebrales. Por lo tanto, los espacios perivasculares, en efecto, proporcionan un sistema linfático especializado para el cerebro.

Además de transportar líquidos y proteínas, los espacios perivasculares transportan partículas extrañas fuera del cerebro. Por ejemplo, siempre que se produce una infección en el cerebro, los glóbulos blancos muertos y otros desechos infecciosos se llevan a través de los espacios perivasculares.

Los científicos han creído durante mucho tiempo que el cerebro carece de vasos linfáticos verdaderos para drenar los espacios intersticiales del exceso de líquido, proteínas y otras macromoléculas. Sin embargo, algunos estudios han informado que hay vasos linfáticos meníngeos en la base del cráneo, al menos en roedores. Aún se desconoce si estos vasos linfáticos están presentes en los seres humanos.

Presión del líquido cefalorraquídeo

La presión normal en el sistema de líquido cefalorraquídeo. *cuando uno está acostado en posición horizontal* promedia 130 mm de agua (10 mm Hg), aunque esta presión puede ser tan baja como 65 mm de agua o tan alta como 195 mm de agua incluso en una persona normal sana.

Regulación de la presión del líquido cefalorraquídeo por Vellosidades aracnoideas. La tasa normal de formación de líquido cefalorraquídeo permanece casi constante, por lo que los cambios en la formación de líquido rara vez son un factor en el control de la presión. Las vellosidades aracnoideas funcionan como válvulas que permiten que el líquido cefalorraquídeo y su contenido fluyan fácilmente hacia la sangre de los senos venosos sin permitir que la sangre fluya hacia atrás en la dirección opuesta. Normalmente, esta acción valvular de las vellosidades permite que el líquido cefalorraquídeo comience a fluir hacia la sangre cuando la presión del líquido cefalorraquídeo es aproximadamente 1,5 mm Hg mayor que la presión de la sangre en los senos venosos. Entonces, si la presión del líquido cefalorraquídeo aumenta aún más, las válvulas se abren más ampliamente. En condiciones normales, la presión del líquido cefalorraquídeo casi nunca aumenta más de unos pocos milímetros de mercurio por encima de la presión en los senos venosos cerebrales.

En estados de enfermedad, las vellosidades a veces se bloquean por partículas grandes, por fibrosis o por células sanguíneas que se han filtrado al líquido cefalorraquídeo en enfermedades cerebrales. Tal bloqueo puede causar una presión alta del líquido cefalorraquídeo, como se describe en la siguiente sección.

Presión alta del líquido cefalorraquídeo en trastornos patológicos diciones del cerebro. A menudo un gran *Tumor cerebral* eleva la presión del líquido cefalorraquídeo al disminuir la reabsorción del líquido cefalorraquídeo de regreso a la sangre. Como resultado, la presión del líquido cefalorraquídeo puede aumentar hasta 500 mm de agua (37 mmHg) o aproximadamente cuatro veces lo normal.

La presión del líquido cefalorraquídeo también aumenta considerablemente cuando *hemorragia* o *infección* ocurre en la bóveda craneal. En ambas condiciones, una gran cantidad de glóbulos rojos y / o blancos aparecen repentinamente en el líquido cefalorraquídeo y pueden causar un bloqueo grave de los pequeños canales de absorción a través de las vellosidades aracnoideas. A veces, esto también eleva la presión del líquido cefalorraquídeo a 400 a 600 mm de agua (aproximadamente cuatro veces lo normal).

Algunos bebés nacen con una presión alta del líquido cefalorraquídeo, que a menudo es causada por una resistencia anormalmente alta a la reabsorción de líquido a través de las vellosidades aracnoideas, como resultado de muy pocas vellosidades aracnoideas o de vellosidades con propiedades de absorción anormales. Esto se analiza más adelante en relación con*hidrocefalia.*

Medición de la presión del líquido cefalorraquídeo. los El procedimiento habitual para medir la presión del líquido cefalorraquídeo es sencillo. Primero, la persona se acuesta exactamente horizontalmente de costado para que la presión del fluido en el canal espinal sea igual a la presión en la bóveda craneal. Luego se inserta una aguja espinal en el canal espinal lumbar debajo del extremo inferior de la médula, y la aguja se conecta a un tubo de vidrio vertical que está abierto al aire en su parte superior. Se permite que el líquido cefalorraquídeo suba en el tubo lo más alto que pueda. Si se eleva a un nivel 136 mm por encima del nivel de la aguja, se dice la presión

ser 136 mm de presión de agua, o, dividiendo este número por 13,6, que es la gravedad específica del mercurio, alrededor de 10 mmHg de presión.

La obstrucción al flujo de líquido cefalorraquídeo puede causar Hidrocefalia. "Hidrocefalia "significa exceso de agua en la bóveda craneal. Esta condición se divide con frecuencia en *hidrocefalia comunicante* y *hidrocefalia no comunicante.* En la hidrocefalia comunicante, el líquido fluye con facilidad desde el sistema ventricular hacia el espacio subaracnoideo, mientras que en la hidrocefalia no comunicante, el flujo de líquido que sale de uno o más de los ventrículos está bloqueado.

Por lo general, el *no comunicarse* tipo de hidrocefalia es causada por un *bloque en el acueducto de Silvio*, resultante de *atresia* (cierre) antes del nacimiento en muchos bebés o por bloqueo por un tumor cerebral a cualquier edad. Como el líquido está formado por los plexos coroideos en los dos ventrículos lateral y tercero, los volúmenes de estos tres ventrículos aumentan enormemente, lo que aplana el cerebro en una capa delgada contra el cráneo. En los recién nacidos, el aumento de la presión también hace que toda la cabeza se hinche porque los huesos del cráneo aún no se han fusionado.

los *comunicado* El tipo de hidrocefalia generalmente es causado por el bloqueo del flujo de líquido en los espacios subaracnoideos alrededor de las regiones basales del cerebro o por el bloqueo de las vellosidades aracnoideas donde el líquido normalmente se absorbe en los senos venosos. Por lo tanto, el líquido se acumula tanto en el exterior del cerebro como, en menor medida, en el interior de los ventrículos. Esto también hará que la cabeza se hinche enormemente si ocurre en la infancia cuando el cráneo todavía es flexible y se puede estirar, y puede dañar el cerebro a cualquier edad. Una terapia para muchos tipos de hidrocefalia es la colocación quirúrgica de una derivación de tubo de silicona desde uno de los ventrículos del cerebro hasta la cavidad peritoneal, donde el exceso de líquido puede ser absorbido por la sangre.

Barreras sangre-líquido cefalorraquídeo y sangre-cerebro

Ya se ha señalado que las concentraciones de varios componentes importantes del líquido cefalorraquídeo no son las mismas que las del líquido extracelular en otras partes del cuerpo. Además, muchas moléculas grandes apenas pasan de la sangre al líquido cefalorraquídeo oa los líquidos intersticiales del cerebro, aunque estas mismas sustancias pasan fácilmente a los líquidos intersticiales habituales del cuerpo. Por tanto, se dice que las barreras, llamadas*barrera sangre-líquido cefalorraquídeo* y el *barrera hematoencefálica,* existen entre la sangre y el líquido cefalorraquídeo y el líquido cerebral, respectivamente.

Estas barreras existen tanto en el plexo coroideo como en las membranas capilares tisulares en prácticamente todas las áreas del parénquima cerebral. *excepto en algunas áreas del hipotálamo, glándula pineal,* y *área postrema,* donde las sustancias se difunden con mayor facilidad en los espacios de los tejidos. La facilidad de difusión en estas áreas es importante porque tienen receptores sensoriales que responden a cambios específicos en los fluidos corporales, como cambios en la osmolalidad y en la concentración de glucosa, así como receptores de hormonas peptídicas que regulan la sed, como la angiotensina II. La barrera hematoencefálica también tiene moléculas portadoras específicas que facilitan el transporte de hormonas, como la leptina, desde la sangre al hipotálamo, donde se unen a receptores específicos que controlan otras funciones como el apetito y la actividad del sistema nervioso simpático.

En general, la sangre-líquido cefalorraquídeo y sangre-cerebro Las barreras son altamente permeables al agua, CO_2, O_2y la mayoría de las sustancias solubles en lípidos como el alcohol y los anestésicos; levemente permeable a electrolitos como sodio, cloruro y potasio; y casi totalmente impermeable a las proteínas plasmáticas ya la mayoría de las moléculas orgánicas grandes no solubles en lípidos. Por lo tanto, las barreras sangre-líquido cefalorraquídeo y sangre-cerebro a menudo hacen imposible alcanzar concentraciones eficaces de fármacos terapéuticos, como anticuerpos proteicos y fármacos no liposolubles, en el líquido cefalorraquídeo o parénquima cerebral.

La causa de la baja permeabilidad de las barreras sangre-líquido cefalorraquídeo y sangre-cerebro es la forma en que las células endoteliales de los capilares del tejido cerebral se unen entre sí. A ellos se unen los llamados*juntas apretadas.* Es decir, las membranas de las células endoteliales adyacentes están estrechamente fusionadas en lugar de tener grandes poros abiertos entre ellas, como es el caso de la mayoría de los demás capilares del cuerpo.

Edema cerebral

Una de las complicaciones más graves de la dinámica anormal del fluido cerebral es el desarrollo de *edema cerebral.* Debido a que el cerebro está encerrado en una bóveda craneal sólida, la acumulación de líquido de edema adicional comprime los vasos sanguíneos, lo que a menudo causa una disminución grave del flujo sanguíneo y la destrucción del tejido cerebral.

La causa habitual del edema cerebral es un aumento considerable de la presión capilar o un daño en la pared capilar que hace que la pared pierda líquido. Una causa común es un golpe grave en la cabeza, que lleva a*contusión cerebral,* en el que los tejidos y capilares del cerebro están traumatizados y el líquido capilar se filtra hacia los tejidos traumatizados.

Una vez que comienza el edema cerebral, a menudo inicia dos círculos viciosos debido a las siguientes reacciones positivas:

1. El edema comprime la vasculatura, lo que a su vez disminuye el flujo sanguíneo y causa isquemia cerebral. La isquemia, a su vez, provoca dilatación arteriolar con un aumento aún mayor de la presión capilar. El aumento de la presión capilar provoca más líquido de edema, por lo que el edema empeora progresivamente.
2. La disminución del flujo sanguíneo cerebral también disminuye O_2 entrega, lo que aumenta la permeabilidad del capilar laries, permitiendo una fuga aún mayor de líquido. El flujo sanguíneo disminuido también reduce el suministro de sustratos necesarios para producir trifosfato de adenosina (ATP) adecuado que, a su vez, es necesario para las bombas de sodio de las células del tejido neuronal, lo que permite que estas células se hinchen. Una vez que estos círculos viciosos han comenzado, se deben tomar medidas heroicas para evitar la destrucción total del cerebro. Una de esas medidas es infundir por vía intravenosa una sustancia osmótica concentrada, como una solución concentrada de manitol, que extrae líquido por ósmosis del tejido cerebral y rompe los círculos viciosos. Otro procedimiento consiste en extraer líquido rápidamente de los ventrículos laterales del cerebro mediante la punción de una aguja ventricular, aliviando así la presión intracerebral.

METABOLISMO CEREBRAL

Como otros tejidos, el cerebro requiere O_2 y nutrientes alimentarios para suplir sus necesidades metabólicas. Sin embargo, brainmetab-El olismo presenta atributos especiales que requieren mención.

Tasa metabólica total del cerebro y tasa metabólica de las neuronas. En condiciones de reposo pero despierto, el metabolismo cerebral representa aproximadamente el 15% del metabolismo total en el cuerpo, aunque la masa cerebral es solo el 2% de la masa corporal total. Por lo tanto, en condiciones de reposo, el metabolismo cerebral por unidad de masa de tejido es aproximadamente 7,5 veces el metabolismo promedio en tejidos que no pertenecen al sistema nervioso.

La mayor parte de este metabolismo cerebral ocurre en las neuronas, no en los tejidos de sostén de la glía. La principal necesidad del metabolismo en las neuronas es bombear iones a través de sus membranas, principalmente para transportar iones de sodio y calcio al exterior de la membrana neuronal e iones de potasio al interior. Cada vez que una neurona conduce un potencial de acción, estos iones se mueven a través de las membranas, aumentando la necesidad de transporte de membrana adicional para restaurar las diferencias de concentración iónica adecuadas a través de las membranas de las neuronas. Por lo tanto, durante niveles altos de actividad cerebral, el metabolismo neuronal puede aumentar hasta entre un 100% y un 150%.

Necesidad especial de oxígeno del cerebro: falta de metabolismo anaeróbico significativo. La mayoría de los tejidos del cuerpo puede vivir sin O_2 durante varios minutos y algunos hasta 30 minutos. Durante este tiempo, el tejido Las células de este tipo obtienen su energía a través de procesos de metabolismo anaeróbico, lo que significa la liberación de energía al descomponer parcialmente la glucosa y el glucógeno pero sin combinando estos con O_2. Este proceso proporciona energía pero a expensas de consumir enormes cantidades de glucose y glucógeno. Sin embargo, mantiene vivos los tejidos.

El cerebro no es capaz de mucho metabolismo anaeróbico. después de una reducción repentina de O_2 entrega. Una de las razones de esto es la alta tasa metabólica de las neuronas, por lo que la mayoría la actividad neuronal depende de la entrega segundo a segundo de O_2 de la sangre. Al juntar estos factores, se puede entender por qué el cese repentino del flujo sanguíneo al cerebro o falta total repentina de O_2 en la sangre puede causar pérdida del conocimiento en 5 a 10 segundos.

En condiciones normales, la glucosa aporta la mayor parte de la energía cerebral. En condiciones normales, casi toda la energía utilizada por las células cerebrales es suministrada por glucosa. derivado de la sangre. Como es cierto para O_2, la mayor parte de esta glucosa se deriva minuto a minuto y segundo a segundo ond de la sangre capilar, con un total de sólo alrededor de 2 minutos de suministro de glucosa normalmente almacenada como glucógeno en las neuronas en un momento dado.

Una característica especial del suministro de glucosa a las neuronas es que su transporte a las neuronas a través de la membrana celular no depende de la insulina, aunque la insulina es necesaria para el transporte de glucosa a la mayoría de las demás células del cuerpo. Por lo tanto, en pacientes que tienen diabetes grave con secreción esencialmente nula de insulina, la glucosa todavía se difunde fácilmente en las neuronas, lo que es muy afortunado para prevenir la pérdida de la función mental en personas con diabetes. Sin embargo, cuando un paciente diabético es tratado en exceso con insulina, la concentración de glucosa en sangre puede caer a un nivel extremadamente bajo porque el exceso de insulina hace que casi toda la glucosa de la sangre se transporte rápidamente a la gran cantidad de células no neuronales sensibles a la insulina en todo el cuerpo. , especialmente en las células musculares y hepáticas. Cuando esto sucede, no queda suficiente glucosa en la sangre para abastecer adecuadamente a las neuronas y la función mental se trastorna gravemente, lo que a veces conduce al coma e incluso más a menudo a desequilibrios mentales y trastornos psicóticos, todos causados por el tratamiento excesivo con insulina.

Bibliografía

Ben Haim L, Rowitch DH: Diversidad funcional de astrocitos en la regulación del circuito neural. Nat Rev Neurosci 18:31, 2017.

Butterfield DA, Halliwell B: Estrés oxidativo, metabolismo disfuncional de la glucosa y enfermedad de Alzheimer. Nat Rev Neurosci 20: 148, 2019.

Chesler M: Regulación y modulación del pH en el cerebro. Physiol Rev 83: 1183, 2003.

Coucha M, Abdelsaid M, Ward R, et al: Impacto de las enfermedades metabólicas en la circulación cerebral: consecuencias estructurales y funcionales. Compr Physiol 8: 773, 2018.

Damkier HH, Brown PD, Praetorius J: secreción de líquido cefalorraquídeo por el plexo coroideo. Physiol Rev 93: 1847, 2013.

Harder DR, Rarick KR, Gebremedhin D, Cohen SS: Regulación del flujo sanguíneo cerebral: respuesta a los metabolitos lipídicos del citocromo P450. Compr Physiol 8: 801, 2018.

Iadecola C: La unidad neurovascular llegando a la mayoría de edad: un viaje a través del acoplamiento neurovascular en la salud y la enfermedad. Neuron 96:17, 2017. Iadecola C, Duering M, Hachinski V et al: Deterioro cognitivo vascular y demencia: JACC Scientific Expert Panel. J AmColl Cardiol 73: 3326, 2019.

Kisler K, Nelson AR, Montagne A, Zlokovic BV: Regulación del flujo sanguíneo cerebral y disfunción neurovascular en la enfermedad de Alzheimer. Nat Rev Neurosci 18: 419, 2017.

Lun MP, Monuki ES, Lehtinen MK: Desarrollo y funciones del sistema plexo coroideo-líquido cefalorraquídeo. Nat Rev Neurosci 16: 445, 2015

Mattson MP, Moehl K, Ghena N, et al: Cambio metabólico intermitente, neuroplasticidad y salud cerebral. Nat Rev Neurosci 19:63, 2018.

Mestre H, Kostrikov S, Mehta RI, Nedergaard M: espacios perivasculares, disfunción glifática y enfermedad de vasos pequeños. Clin Sci (Lond) 131: 2257, 2017.

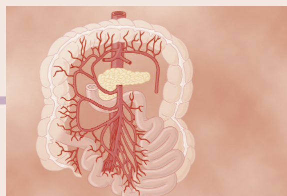
Sweeney MD, Kisler K, Montagne A et al: El papel de la vasculatura cerebral en los trastornos neurodegenerativos. Nat Neurosci 21: 1318, 2018.

Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, et al: Barrera hematoencefálica: de la fisiología a la enfermedad y viceversa. Physiol Rev 99:21, 2019.

Tymko MM, Ainslie PN, Smith KJ: Evaluación de los métodos utilizados para medir el flujo sanguíneo cerebral en reposo y durante el ejercicio en humanos. Eur J Appl Physiol 118: 1527, 2018.

Verkhratsky A, Nedergaard M: Fisiología de la astroglia. Physiol Rev 98: 239, 2018.

Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M: Enfermedad de vasos pequeños: mecanismos e implicaciones clínicas. Lancet Neurol 18: 684, 2019.



CAPÍTULO 6 3

UN ITXII

Principios generales de la función gastrointestinal: motilidad, Control nervioso y circulación sanguínea

El tracto alimentario proporciona al cuerpo un suministro continuo de agua, electrolitos, vitaminas y nutrientes, lo que requiere lo siguiente: (1) movimiento de los alimentos a través del tracto alimentario; (2) secreción de jugos digestivos y digestión de los alimentos; (3) absorción de agua, varios electrolitos, vitaminas y productos digestivos; (4) circulación de sangre a través de los órganos gastrointestinales para llevar las sustancias absorbidas; y (5) control de todas estas funciones por los sistemas local, nervioso y hormonal.

Figura 63-1 muestra todo el tracto digestivo. Cada parte se adapta a sus funciones específicas: algunas partes al simple paso de los alimentos, como el esófago; otros al almacenamiento temporal de alimentos, como el estómago; y otros a la digestión y absorción, como el intestino delgado. En este capítulo discutiremos los principios básicos de funcionamiento en todo el tracto alimentario, y en los capítulos siguientes se abordarán las funciones específicas de diferentes segmentos del tracto.

PRINCIPIOS GENERALES DE LA MOTILIDAD GASTROÍN-TESTINAL

Anatomía fisiológica de la pared gastrointestinal

Figura 63-2 muestra una sección transversal típica de la pared intestinal, que incluye las siguientes capas desde la superficie exterior hacia el interior: (1) el *serosa,* (2) una *capa de músculo liso longitudinal,* (3) una *capa circular de músculo liso,* (4) el *submucosa,* y (5) el *mucosa.* Además, los escasos haces de fibras musculares lisas, la *músculo mucoso,* se encuentran en las capas más profundas de la mucosa. Las funciones motoras del intestino las realizan las diferentes capas de músculo liso.

Las características generales del músculo liso y su función se analizan en Capítulo 8, que debe revisarse como antecedentes para las siguientes secciones de este capítulo.

El músculo liso gastrointestinal funciona como un sincitio. Las fibras de músculo liso individuales en el tracto gastrointestinal tienen de 200 a 500 micrómetros de longitud y de 2 a 10 micrómetros de diámetro, y están distribuidos en haces de hasta 1000 fibras paralelas. En el *capa muscular longitudinal,* los haces se extienden longitudinalmente por el tracto intestinal; en el*capa muscular circular,* se extienden alrededor del intestino.

Dentro de cada haz, las fibras musculares están conectadas eléctricamente entre sí a través de un gran número de *uniones gap* que permiten el movimiento de iones de baja resistencia de una célula muscular a la siguiente. Por lo tanto, las señales eléctricas que inician las contracciones musculares pueden viajar fácilmente de una fibra a la siguiente dentro de cada haz, pero más rápidamente a lo largo del haz que a los lados.

Cada haz de fibras musculares lisas está parcialmente separado del siguiente por tejido conectivo laxo; sin embargo, los haces de músculos se fusionan entre sí en muchos puntos, por lo que, en realidad, cada capa muscular representa un entramado ramificado de haces de músculos lisos. Por lo tanto, cada capa muscular funciona como un*sincitio;* es decir, cuando se produce un potencial de acción en cualquier parte de la masa muscular, generalmente viaja en todas las direcciones del músculo. La distancia que recorre depende de la excitabilidad del músculo; a veces se detiene después de solo unos pocos milímetros, y otras veces recorre muchos centímetros o incluso a lo largo y ancho del tracto intestinal.

Además, debido a que existen algunas conexiones entre las capas musculares longitudinales y circulares, la excitación de una de estas capas a menudo también excita a la otra.

Actividad eléctrica del músculo liso gastrointestinal

El músculo liso del tracto gastrointestinal está excitado por una actividad eléctrica intrínseca lenta casi continua a lo largo de las membranas de las fibras musculares. Esta actividad tiene dos tipos básicos de ondas eléctricas: (1)*ondas lentas* y 2) *Picos,* ambos de los cuales se muestran en Figura 63-3. Además, el voltaje del potencial de membrana en reposo del músculo liso gastrointestinal puede cambiar a diferentes niveles, lo que también puede tener efectos importantes en el control de la actividad motora del tracto gastrointestinal.

"Ondas lentas" causadas por cambios ondulantes en el potencial de la membrana en reposo. La mayoría de las contracciones gastrointestinales ocurren rítmicamente, y este ritmo está determinado principalmente por la frecuencia de los llamados "lentos

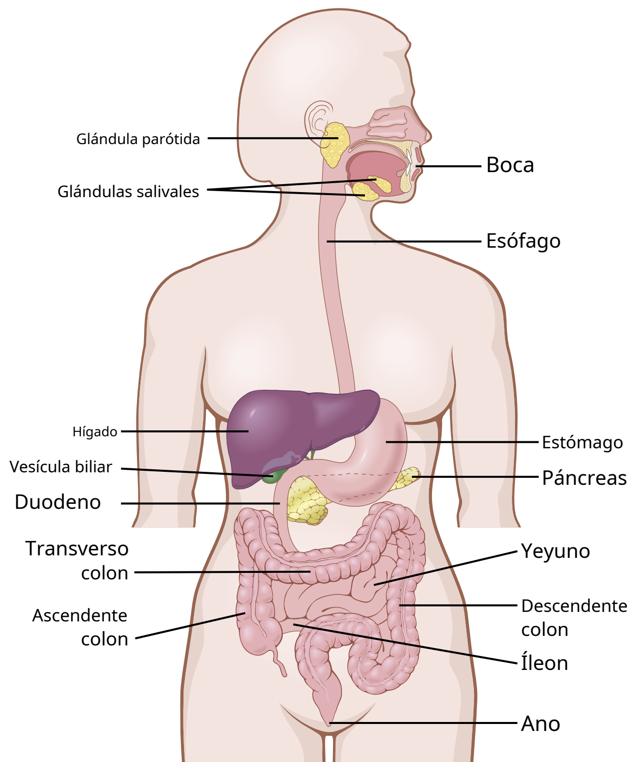


Figura 63-1. Tracto digestivo.

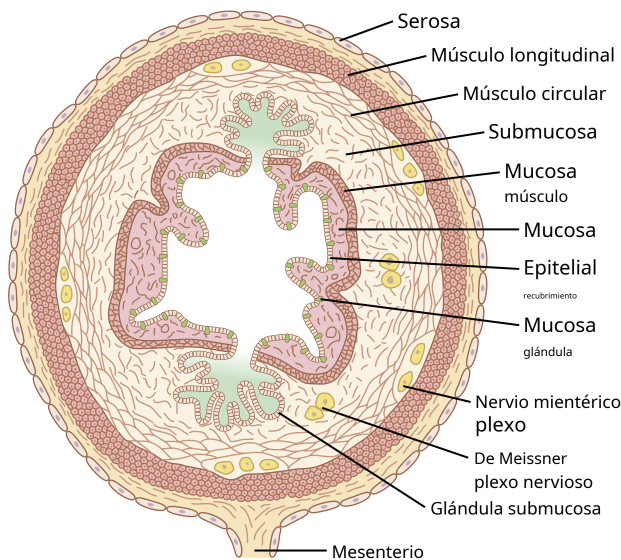


Figura 63-2. Sección transversal típica del intestino.

ondas ”de potencial de membrana del músculo liso. Estas ondas, que se muestran en**Figura 63-3**, no son potenciales de acción. En cambio, son cambios lentos y ondulantes en el potencial de membrana en reposo. Su intensidad generalmente varía entre 5 y 15 milivoltios, y su frecuencia varía en diferentes partes del tracto gastrointestinal humano de 3 a 12 / min: aproximadamente 3 en el cuerpo del estómago, hasta 12 en el duodeno y aproximadamente 8 o 9 en el íleon terminal. Por lo tanto, el ritmo de contracción del cuerpo del estómago, el duodeno y la enfermedad

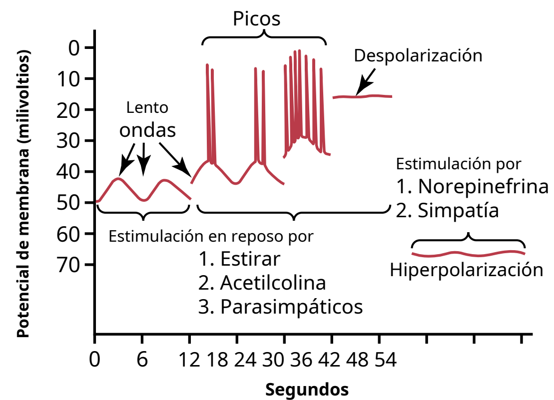


Figura 63-3. Potenciales de membrana en el músculo liso intestinal. Tenga en cuenta las ondas lentas, los potenciales de pico, la despolarización total y la hiperpolarización, todos los cuales ocurren bajo diferentes condiciones fisiológicas del intestino.

usualmente es de aproximadamente 3 / min, aproximadamente 12 / min y de 8 a 9 / min, respectivamente.

La causa precisa de las ondas lentas no se comprende completamente, aunque parecen ser causadas por interacciones complejas entre las células del músculo liso y las células especializadas, llamadas *células intersticiales de Cajal,* que se cree que actúan como *marcapasos eléctricos* para las células del músculo liso. Estas células intersticiales forman una red entre sí y se interponen entre las capas del músculo liso, con contactos de tipo sináptico con las células del músculo liso. Las células intersticiales de Cajal experimentan cambios cíclicos en el potencial de membrana debido a canales iónicos únicos que se abren periódicamente y producen corrientes de entrada (marcapasos) que pueden generar una actividad de onda lenta.

Las ondas lentas generalmente no causan por sí mismas la contracción muscular en la mayor parte del tracto gastrointestinal, *excepto quizás en el estómago.* En cambio, excitan principalmente la aparición de potenciales de pico intermitentes, y los potenciales de pico, a su vez, realmente excitan la contracción muscular.

Potenciales de pico. Los potenciales de pico son verdaderos potenciales de acción. Ocurren automáticamente cuando el potencial de membrana en reposo del músculo liso gastrointestinal se vuelve más positivo que aproximadamente -40 milivoltios (el potencial de membrana en reposo normal en las fibras del músculo liso del intestino está entre -50 y -60 milivoltios). Nota en**Figura 63-3** que cada vez que los picos de las ondas lentas se vuelven temporalmente más positivos que -40 milivoltios, aparecen picos potenciales en estos picos. Cuanto mayor sea el potencial de onda lenta, mayor será la frecuencia de los potenciales de pico, que normalmente oscilan entre 1 y 10 picos por segundo. Los potenciales de pico duran de 10 a 40 veces más en el músculo gastrointestinal que los potenciales de acción en las fibras nerviosas grandes, y cada pico gastrointestinal dura de 10 a 20 milisegundos.

Otra diferencia importante entre los potenciales de acción del músculo liso gastrointestinal y los de las fibras nerviosas es la forma en que se

generado. En las fibras nerviosas, los potenciales de acción son causados casi en su totalidad por la rápida entrada de iones de sodio a través de los canales de sodio al interior de las fibras. En las fibras del músculo liso gastrointestinal, los canales responsables de los potenciales de acción son algo diferentes; Permiten que entren cantidades especialmente grandes de iones de calcio junto con cantidades más pequeñas de iones de sodio y, por lo tanto, se denominan *canales de calcio-sodio.*
Estos canales son mucho más lentos para abrirse y cerrarse que los canales rápidos de sodio de las fibras nerviosas grandes. La lentitud de apertura y cierre de los canales de calcio-sodio explica la larga duración de los potenciales de acción. Además, el movimiento de grandes cantidades de iones de calcio al interior de la fibra muscular durante el potencial de acción juega un papel especial en la contracción de las fibras musculares intestinales, como veremos en breve.

Cambios en el voltaje del potencial de la membrana en reposo. Además de las ondas lentas y los potenciales de pico, también puede cambiar el nivel de voltaje de línea de base del potencial de membrana en reposo del músculo liso. En condiciones normales, el potencial de membrana en reposo tiene un promedio de -56 milivoltios, pero múltiples factores pueden cambiar este nivel. Cuando el potencial se vuelve menos negativo, lo que se llama *despolarización* de la membrana, las fibras musculares se vuelven más excitables. Cuando el potencial se vuelve más negativo, lo que se llama *hiperpolarización,* las fibras se vuelven menos excitables.

Los factores que despolarizan la membrana, es decir, la hacen más excitable, son (1) *extensión* del músculo, (2) estimulación por *acetilcolina* liberado de los finales de *nervios parasimpáticos,* y (3) estimulación por varios *hormonas gastrointestinales específicas.*

Los factores importantes que hacen que el potencial de membrana sea más negativo, es decir, que hiperpolarizan la membrana y hacen que las fibras musculares sean menos excitables, son (1) el efecto de *norepinefrina* o *epinefrina* sobre la membrana de la fibra y (2) estimulación de los nervios simpáticos que secretan principalmente noradrenalina en sus terminaciones.

La entrada de iones de calcio provoca la contracción del músculo liso. La contracción del músculo liso se produce en respuesta a la entrada de iones de calcio en la fibra muscular. Como se explica en Capítulo 8, los iones de calcio actúan a través de un mecanismo de control de calmodulina para activar los filamentos de miosina en la fibra, lo que hace que se desarrollen fuerzas de atracción entre los filamentos de miosina y los filamentos de actina, lo que hace que el músculo se contraiga.

Las ondas lentas no hacen que los iones de calcio entren en la fibra del músculo liso (solo provocan la entrada de iones de sodio). Por tanto, las ondas lentas por sí solas no suelen provocar contracción muscular. En cambio, es durante los potenciales de pico, generados en los picos de las ondas lentas, que cantidades significativas de iones de calcio ingresan a las fibras y causan la mayor parte de la contracción.

Contracción tónica de algún músculo liso gastrointestinal. Algunos músculos lisos del tracto gastrointestinal exhiben *contracción tónica* así como, o en lugar de, contracciones rítmicas. La contracción tónica es continua; no está asociado con el ritmo eléctrico básico de las ondas lentas, pero a menudo dura varios minutos o incluso horas. La contracción tónica puede aumentar o disminuir en intensidad pero continúa.

La contracción tónica a veces es causada por potenciales picos repetitivos y continuos: cuanto mayor es la frecuencia, mayor es el grado de contracción. En otras ocasiones, la contracción tónica es causada por hormonas u otros factores que provocan la despolarización parcial continua de la membrana del músculo liso sin causar potenciales de acción. Una tercera causa de contracción tónica es la entrada continua de iones de calcio en el interior de la célula provocada de formas no asociadas con cambios en el potencial de membrana. Los detalles de estos mecanismos aún no están claros.

CONTROL NEURAL DE FUNCIÓN GASTROINTESTINAL: SISTEMA NERVIOSO ENTRÉICO

El tracto gastrointestinal tiene un sistema nervioso propio llamado *sistema nervioso entérico.* Se encuentra completamente en la pared del intestino, comenzando en el esófago y extendiéndose hasta el ano. El número de neuronas en este sistema entérico es superior a 100 millones, más que el número de toda la médula espinal. Este sistema nervioso entérico altamente desarrollado es especialmente importante para controlar los movimientos y secreciones gastrointestinales.

El sistema nervioso entérico se compone principalmente de dos plexos, que se muestran en **Figura 63-4.**: (1) un plexo externo que se encuentra entre las capas de músculo longitudinal y circular, llamado el *plexo mientérico* o *Plexo de Auerbach;* y (2) un plexo interno, llamado el *plexo submucoso* o *Plexo de Meissner,* que se encuentra en la submucosa. Las conexiones nerviosas dentro y entre estos dos plexos también se muestran en **Figura 63-4.**.

El plexo mientérico controla principalmente los movimientos gastrointestinales y el plexo submucoso controla principalmente la secreción gastrointestinal y el flujo sanguíneo local.

En **Figura 63-4.**, nótese especialmente las fibras simpáticas y parasimpáticas extrínsecas que se conectan con los plexos mientérico y submucoso. Aunque el sistema nervioso entérico puede funcionar independientemente de estos nervios extrínsecos, la estimulación de los sistemas parasimpático y simpático puede mejorar o inhibir en gran medida las funciones gastrointestinales, como veremos más adelante.

También se muestra en **Figura 63-4.** son terminaciones nerviosas sensoriales que se originan en el epitelio gastrointestinal o la pared intestinal y envían fibras aferentes a ambos plexos del sistema entérico, así como (1) a los ganglios prevertebrales del sistema nervioso simpático, (2) la médula espinal y (3) en los nervios vagos, hasta el tronco encefálico. Estos nervios sensoriales pueden provocar reflejos locales dentro de la pared intestinal y otros reflejos que se transmiten al intestino desde los ganglios prevertebrales o las regiones basales del cerebro.

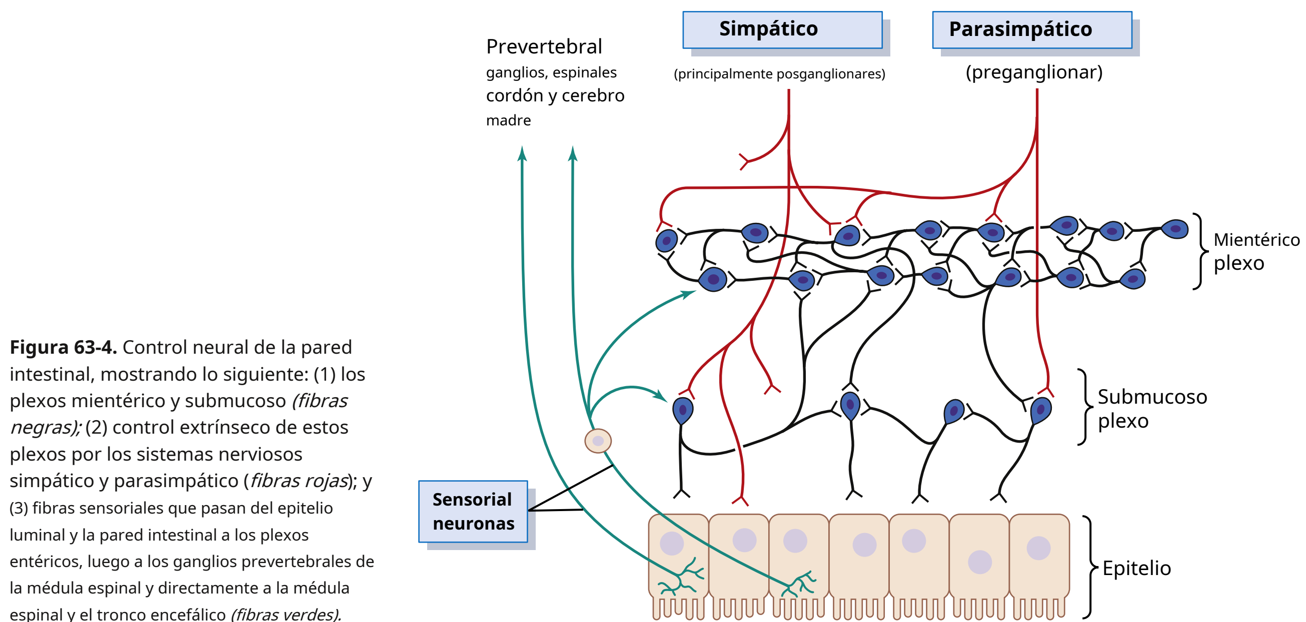


Figura 63-4. Control neural de la pared intestinal, mostrando lo siguiente: (1) los plexos mientérico y submucoso *(fibras negras);* (2) control extrínseco de estos plexos por los sistemas nerviosos simpático y parasimpático (*fibras rojas*); y (3) fibras sensoriales que pasan del epitelio luminal y la pared intestinal a los plexos entéricos, luego a los ganglios prevertebrales de la médula espinal y directamente a la médula espinal y el tronco encefálico *(fibras verdes).*

DIFERENCIAS ENTRE LOS PLEXOS MENTÉRICO Y SUBMUCOSO

los *plexo mientérico* Consiste principalmente en una cadena lineal de muchas neuronas interconectadas que se extiende a lo largo del tracto gastrointestinal. Una sección de esta cadena se muestra en**Figura 63-4.**.

Dado que el plexo mientérico se extiende a lo largo de la pared intestinal y se encuentra entre las capas longitudinal y circular del músculo liso intestinal, se ocupa principalmente de controlar la actividad muscular a lo largo del intestino. Cuando se estimula este plexo, sus principales efectos son los siguientes: (1) aumento de la contracción tónica o "tono" de la pared intestinal; (2) mayor intensidad de las contracciones rítmicas; (3) velocidad ligeramente aumentada del ritmo de contracción; y (4) aumento de la velocidad de conducción de las ondas excitadoras a lo largo de la pared intestinal, lo que provoca un movimiento más rápido de las ondas peristálticas intestinales.

los *plexo mientérico* no debe considerarse completamente excitador porque algunas de sus neuronas son *inhibitorio;* sus terminaciones de fibra secretan un transmisor inhibitorio, posiblemente *polipéptido intestinal vasoactivo* o algún otro péptido inhibidor. Las señales inhibidoras resultantes son especialmente útiles para inhibir algunos de los músculos del esfínter intestinal que impiden el movimiento de los alimentos a lo largo de segmentos sucesivos del tracto gastrointestinal, como el*esfínter pilórico,* que controla el vaciado del estómago en el duodeno, y la *esfínter de la válvula ileocecal,* que controla el vaciado del intestino delgado al ciego.

los *plexo submucoso,* a diferencia del plexo mientérico, se ocupa principalmente de controlar la función en la pared interna de cada segmento diminuto del intestino. Por ejemplo, muchas señales sensoriales se originan en el epitelio gastrointestinal y luego se integran en el plexo submucoso para ayudar a controlar*secreción intestinal,* local *absorción,* y local *contracción del músculo submucoso* que provoca varios grados de pliegue de la mucosa gastrointestinal.

TIPOS DE NEUROTRANSMISORES SECRETADOS POR NEURONAS ENTRICAS

Los investigadores han identificado más de 25 sustancias neurotransmisoras potenciales que son liberadas por las terminaciones nerviosas de diferentes tipos de neuronas entéricas, incluidas las siguientes: (1) *acetilcolina,* (2) *norepinefrina*, (3) *trifosfato de adenosina,* (4) *serotonina* (5) *dopamina* (6) *colecistoquinina,* (7) *sustancia P,* (8) *polipéptido intestinal vasoactivo,* (9) *somatostatina,* (10) *leu-encefalina,* (11) *met-encefalina,* (12) *bombesin*, (13) neuropéptido Y, y (14) óxido nítrico. Las funciones específicas de muchas de estas sustancias no se conocen lo suficientemente bien como para justificar la discusión aquí más que para señalar las siguientes características.

Acetilcolina la mayoría de las veces excita la actividad gastrointestinal. *Noradrenalina* casi siempre inhibe la actividad gastrointestinal, al igual que *epinefrina,* que llega al tracto gastrointestinal principalmente a través de la sangre después de ser secretada por la médula suprarrenal a la circulación. Las otras sustancias transmisoras mencionadas anteriormente son una mezcla de agentes excitadores e inhibidores, algunos de los cuales discutiremos enCapítulo 64.

CONTROL AUTONÓMICO DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

La estimulación parasimpática aumenta la actividad del sistema nervioso entérico. El suministro parasimpático al intestino se divide en *craneal* y *divisiones sacras,* que fueron discutidos en Capítulo 61.

Excepto por unas pocas fibras parasimpáticas de la boca y las regiones faríngeas del tracto alimentario, el *craneal*

parasimpático Las fibras nerviosas están casi en su totalidad en el *nervios vagos.* Estas fibras proporcionan una inervación extensa al esófago, estómago y páncreas y algo menos a los intestinos hasta la primera mitad del intestino grueso.

los *parasimpáticos sacros* se originan en el segundo, tercer y cuarto segmento sacro de la médula espinal y pasan a través del *nervios pélvicos* a la mitad distal del intestino grueso y hasta el ano. Las regiones sigmoidea, rectal y anal están considerablemente mejor provistas de fibras parasimpáticas que las otras áreas intestinales. Estas fibras funcionan especialmente para ejecutar los reflejos de defecación, discutidos enCapítulo 64. los*neuronas posganglionares* del sistema parasimpático gastrointestinal se localizan principalmente en los plexos mientérico y submucoso. La estimulación de estos nervios parasimpáticos generalmente aumenta la actividad de todo el sistema nervioso entérico, lo que a su vez mejora la actividad de la mayoría de las funciones gastrointestinales.

La estimulación simpática suele inhibir la actividad del tracto gastrointestinal. Las fibras simpáticas del tracto gastrointestinal se originan en la médula espinal entre los segmentos T5 y L2. La mayoría de las fibras preganglionares que inervan el intestino, después de salir del cordón, ingresan al*cadenas simpáticas* que se encuentran laterales a la columna vertebral, y muchas de estas fibras luego pasan a través de las cadenas a los ganglios periféricos como el *ganglio celiaco* Y varios *ganglios mesentéricos*. La mayoría de*Cuerpos de neuronas simpáticas posganglionares* se encuentran en estos ganglios, y las fibras posganglionares luego se diseminan a través de los nervios simpáticos posganglionares a todas las partes del intestino. Los simpáticos inervan esencialmente todo el tracto gastrointestinal, en lugar de ser más extensos cerca de la cavidad oral y el ano, como ocurre con los parasimpáticos. Las terminaciones nerviosas simpáticas secretan principalmente*norepinefrina.*

En general, estimulación del sistema nervioso simpático. *inhibe* actividad del tracto gastrointestinal, provocando muchos efectos opuestos a los del sistema parasimpático. Ejerce sus efectos de dos maneras: (1) en un grado leve por efecto directo de la noradrenalina secretada para inhibir el músculo liso del tracto intestinal (excepto el músculo de la mucosa, que excita) y (2) en un grado mayor por un efecto inhibidor de la noradrenalina sobre las neuronas de todo el sistema nervioso entérico.

Una fuerte estimulación del sistema simpático puede inhibir tanto los movimientos motores del intestino que literalmente puede bloquear el movimiento de los alimentos a través del tracto gastrointestinal.

Fibras nerviosas sensoriales aferentes del intestino

Muchas fibras nerviosas sensoriales aferentes inervan el intestino. Algunas de las fibras nerviosas tienen sus cuerpos celulares en el sistema nervioso entérico y algunas las tienen en los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal. Estos nervios sensoriales pueden ser estimulados por (1) irritación de la mucosa intestinal, (2) distensión intestinal excesiva, o (3) la presencia de sustancias químicas específicas en el intestino. Las señales transmitidas a través de las fibras pueden causar*excitación* o, en otras condiciones, *inhibición* de movimientos intestinales o secreciones intestinales.

Además, otras señales sensoriales del intestino llegan hasta múltiples áreas de la médula espinal e incluso hasta el tronco del encéfalo. Por ejemplo, el 80% de las fibras nerviosas de los nervios vagos son aferentes en lugar de eferentes. Estas fibras aferentes transmiten señales sensoriales desde el tracto gastrointestinal a la médula del cerebro que, a su vez, inicia señales reflejas vagales que regresan al tracto gastrointestinal para controlar muchas de sus funciones.

Reflejos gastrointestinales

La disposición anatómica del sistema nervioso entérico y sus conexiones con los sistemas simpático y parasimpático apoyan tres tipos de reflejos gastrointestinales que son esenciales para el control gastrointestinal.

1. *Reflejos que están integrados completamente dentro de la pared intestinal del sistema nervioso entérico.* Estos reflejos incluyen, por ejemplo, los que controlan mucha secreción gastrointestinal, peristaltismo, contracciones mixtas, efectos inhibidores locales, etc.
2. *Reflejos del intestino a los ganglios simpáticos prevertebrales y luego de regreso al tracto gastrointestinal.* Estos reflejos transmiten señales a largas distancias a otras áreas del tracto gastrointestinal, como señales del estómago para provocar la evacuación del colon (el *reflejo gastrocólico*), señales del colon y del intestino delgado para inhibir la motilidad del estómago y la secreción del estómago (el *reflejos enterogástricos*) y los reflejos del colon para inhibir el vaciado del contenido ileal en el colon (el *reflejo colonoileal*).
3. *Reflejos desde el intestino hasta la médula espinal o el tronco encefálico y luego de regreso al tracto gastrointestinal.* Estos reflejos incluyen especialmente los siguientes: (1) reflejos desde el estómago y el duodeno hasta el tronco encefálico y de regreso al estómago, a través de los nervios vagos para controlar la actividad motora y secretora gástrica; (2) reflejos de dolor que causan inhibición general de todo el tracto gastrointestinal; y (3) reflejos de defecación que viajan desde el colon y el recto hasta la médula espinal y viceversa para producir las poderosas contracciones colónicas, rectales y abdominales necesarias para la defecación (la*reflejos de defecación*).

CONTROL HORMONAL DE MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

Las hormonas gastrointestinales se liberan en la circulación portal y ejercen acciones fisiológicas sobre las células diana con receptores específicos para la hormona. Los efectos de las hormonas persisten incluso después de que se hayan cortado todas las conexiones nerviosas entre el sitio de liberación y el sitio de acción.**Tabla 63-1** describe las acciones de cada

Tabla 63-1 Acciones de las hormonas gastrointestinales, estímulos para la secreción y sitio de secreción

Hormona	Estímulos para la secreción	Sitio de secreción	Comportamiento
Gastrina	Proteína Distensión Nervioso *(El ácido inhibe la liberación)*	Células G del antro, duodeno y yeyuno	Estimula Secreción de ácido gástrico Crecimiento de mucosas
Colecistoquinina	Proteína gordo Ácido	I células del duodeno, yeyuno e íleon	Estimula Secreción de enzimas pancreáticas Secreción de bicarbonato pancreático Contracción de la vesícula biliar Inhibe el crecimiento del páncreas exocrino Vaciamiento gástrico
Secretina	Ácido gordo	Células S del duodeno, yeyuno e íleon	Estimula Secreción de pepsina Secreción de bicarbonato pancreático Secreción de bicarbonato biliar Crecimiento del páncreas exocrino Inhibe Liberación de gastrina y secreción de ácido gástrico
Dependiente de glucosa insulinotrópico péptido *(también llamado gástrico péptido inhibidor)*	Proteína gordo Carbohidrato	Células K del duodeno y yeyuno	Estimula Liberación de insulina Inhibe Secreción de ácido gástrico
Motilin	gordo Ácido Nervioso	Células M del duodeno y yeyuno	Estimula Motilidad gástrica Motilidad intestinal

hormona gastrointestinal, así como los estímulos para la secreción y los sitios en los que tiene lugar la secreción.

En Capítulo 65, discutimos la extrema importancia de varias hormonas para controlar la secreción gastrointestinal. La mayoría de estas mismas hormonas también afectan la motilidad en algunas partes del tracto gastrointestinal. Aunque los efectos de la motilidad suelen ser menos importantes que los efectos secretores de las hormonas, algunos de los efectos de la motilidad más importantes se describen en los siguientes párrafos.

Gastrina es secretada por las células "G" de la *antro del estómago* en respuesta a estímulos asociados con la ingestión de una comida, como la distensión del estómago, los productos de proteínas y *péptido liberador de gastrina,* que es liberado por los nervios de la mucosa gástrica durante la estimulación vagal. Las principales acciones de la gastrina son (1)*estimulación de la secreción de ácido gástrico* y 2) *estimulación del crecimiento de la mucosa gástrica.*

Colecistoquinina (CCK) es secretada por células "I" en el *mucosa del duodeno y yeyuno* principalmente en respuesta a productos digestivos de grasas, ácidos grasos y monoglicéridos en el contenido intestinal. Esta hormona contrae fuertemente la vesícula biliar, expulsando bilis al intestino delgado, donde la bilis, a su vez, juega un papel importante en la emulsión de sustancias grasas y permitiendo que sean digeridas y absorbidas. CCK también inhibe moderadamente la contracción del estómago. Por tanto, al mismo tiempo que esta hormona provoca el vaciado de la vesícula biliar, también ralentiza el vaciado de los alimentos del estómago para dar un tiempo adecuado a la digestión de las grasas del tracto intestinal superior.

CCK también inhibe el apetito para evitar comer en exceso durante las comidas al estimular las fibras nerviosas sensoriales aferentes en el duodeno; estas fibras, a su vez, envían señales a través del nervio vago para inhibir los centros de alimentación en el cerebro, como se explica enCapítulo 72.

Secretina la primera hormona gastrointestinal descubierta, es secretada por las células "S" en el *mucosa del duodeno* en respuesta al jugo gástrico ácido que se vacía en el duodeno desde el píloro del estómago. La secretina tiene un efecto leve sobre la motilidad del tracto gastrointestinal y actúa para promover la secreción pancreática de bicarbonato, que a su vez ayuda a neutralizar el ácido en el intestino delgado.

Péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (también llamado péptido inhibidor gástrico [GIP]) es secretada por el *mucosa del intestino delgado superior,* principalmente en respuesta a ácidos grasos y aminoácidos pero en menor medida en respuesta a carbohidratos. Tiene un efecto leve en la disminución de la actividad motora del estómago y, por lo tanto, ralentiza el vaciado del contenido gástrico en el duodeno cuando la parte superior del intestino delgado ya está sobrecargada con productos alimenticios. El péptido insulinotrópico dependiente de glucosa, a niveles en sangre incluso inferiores a los necesarios para inhibir la motilidad gástrica, también estimula la secreción de insulina.

Motilin es secretado por el estómago y *duodeno superior* durante el ayuno, y la única función conocida de esta hormona es *aumentar la motilidad gastrointestinal*. La motilina se libera cíclicamente y estimula ondas de motilidad gastrointestinal llamadas*complejos mioeléctricos interdigestivos* que se mueven por el estómago y el intestino delgado cada

90 minutos en una persona que ha ayunado. La secreción de motilina se inhibe después de la ingestión de alimentos por mecanismos que no se comprenden completamente.

MOVIMIENTOS FUNCIONALES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Se producen dos tipos de movimientos en el tracto gastrointestinal: (1) *movimientos de propulsión,* que hacen que los alimentos avancen a lo largo del tracto a una velocidad adecuada para adaptarse a la digestión y la absorción, y (2) *movimientos de mezcla*, que mantienen el contenido intestinal completamente mezclado en todo momento.

MOVIMIENTOS PROPULSIVOS: PERISTALSIS

El movimiento propulsor básico del tracto gastrointestinal es *peristalsis,* que se ilustra en **Figura 63-5.***A*. Aparece un anillo contráctil alrededor del intestino y luego avanza; este mecanismo es análogo a poner los dedos alrededor de un tubo delgado y distendido, luego contraer los dedos y deslizarlos hacia adelante a lo largo del tubo. Cualquier material en frente del anillo contráctil se mueve hacia adelante.

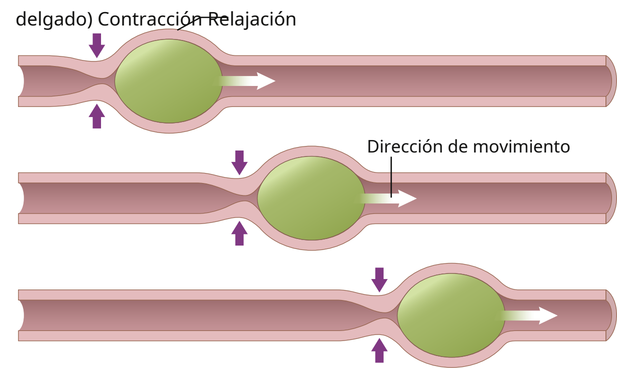
La peristalsis es una propiedad inherente de muchos tubos de músculo liso sincitial; la estimulación en cualquier punto del intestino puede hacer que aparezca un anillo contráctil en el músculo circular, y este anillo se extiende a lo largo del tubo intestinal. (La peristalsis también ocurre en los conductos biliares, conductos glandulares, uréteres y muchos otros conductos del músculo liso del cuerpo).

El estímulo habitual para la peristalsis intestinal es *distensión del intestino.* Es decir, si se acumula una gran cantidad de alimento en cualquier punto del intestino, el estiramiento de la pared intestinal estimula al sistema nervioso entérico a contraer la pared intestinal 2 a 3 centímetros por detrás de este punto, y aparece un anillo contráctil que inicia un movimiento peristáltico. . Otros estímulos que pueden iniciar la peristalsis incluyen la irritación química o física del revestimiento epitelial del intestino. Además, las señales nerviosas parasimpáticas intensas en el intestino provocarán una peristalsis intensa.

Función del plexo mientérico en la peristalsis. La peristalsis ocurre solo débilmente o no ocurre en absoluto en cualquier porción del tracto gastrointestinal que tenga ausencia congénita del plexo mientérico. Además, está muy deprimido o completamente bloqueado en todo el intestino cuando una persona es tratada con atropina para paralizar las terminaciones nerviosas colinérgicas del plexo mientérico. Por lo tanto,*eficaz* la peristalsis requiere un plexo mientérico activo.

Las ondas peristálticas se mueven hacia el ano con relajación receptiva corriente abajo: "Ley del intestino". La peristalsis, teóricamente, puede ocurrir en cualquier dirección desde un punto estimulado, pero normalmente desaparece rápidamente en la dirección orad (hacia la boca) mientras continúa una distancia considerable hacia el ano. La causa exacta de esta transmisión direccional de la peristalsis es incierta, aunque probablemente se deba principalmente al hecho de que

UNA. **Contracciones de la peristalsis** (esófago, estómago, intestino delgado) Contracción Relajación



B. **Contracciones de segmentación** (intestinos delgado y grueso)

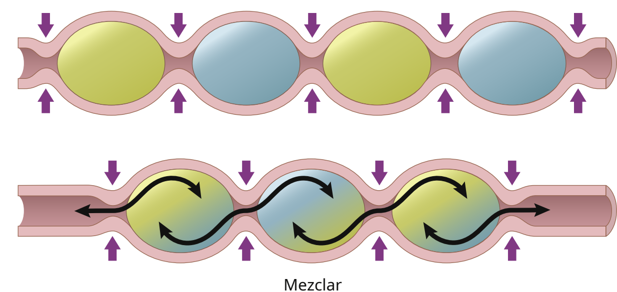


Figura 63-5. La peristalsis implica la contracción y la relajación descendente en el esófago, el estómago y el intestino delgado que impulsan el contenido hacia el ano. Las contracciones de segmentación intermitentes en secciones separadas del intestino delgado y grueso mezclan su contenido con poco movimiento hacia adelante.

el plexo mientérico está "polarizado" en la dirección anal, lo que se puede explicar de la siguiente manera.

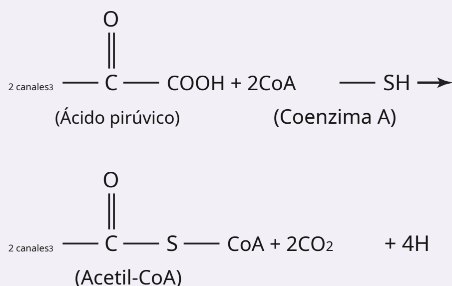
Cuando un segmento del tracto intestinal se excita por la distensión y, por lo tanto, inicia la peristalsis, el anillo contráctil que causa la peristalsis normalmente comienza en el lado orad del segmento distendido y se mueve hacia el segmento distendido, empujando el contenido intestinal en la dirección anal durante 5 a 5 minutos. 10 centímetros antes de desaparecer (Video 63-1). Al mismo tiempo, el intestino a veces se relaja varios centímetros corriente abajo hacia el ano, lo que se denomina "relajación receptiva", lo que permite que la comida sea impulsada más fácilmente hacia el ano que hacia la boca.

Este patrón complejo no ocurre en ausencia del plexo mientérico. Por lo tanto, el complejo se llama *reflejo mientérico* o la *reflejo peristáltico.* El reflejo peristáltico más la dirección anal del movimiento de la peristalsis se denomina "ley del intestino".

CONTRACCIONES DE SEGMENTACIÓN: MOVIMIENTOS DE MEZCLA

Los movimientos de mezcla difieren en diferentes partes del tracto digestivo. En algunas áreas, las contracciones peristálticas causan la mayor parte de la mezcla. Esto es especialmente cierto cuando la progresión hacia adelante del contenido intestinal está bloqueada por

coenzima A (acetil-CoA), de acuerdo con las siguientes reacción de bajada:



De esta reacción se liberan dos moléculas de dióxido de carbono y cuatro átomos de hidrógeno, mientras que las porciones restantes de las dos moléculas de ácido pirúvico se combinan con la coenzima A, un derivado de la vitamina ácido pantoténico, para formar dos moléculas de acetil-CoA. En esta conversión, no se forma ATP, pero se forman hasta seis moléculas de ATP cuando los cuatro átomos de hidrógeno liberados se oxidan más tarde, como se explica más adelante.

Ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krebs)

La siguiente etapa en la degradación de la molécula de glucosa se llama *ciclo del ácido cítrico* (también llamado el *ciclo del ácido tricarboxílico* o la *ciclo de Krebs* en honor a Hans Krebs por su descubrimiento de este ciclo). El ciclo del ácido cítrico es una secuencia de reacciones químicas en las que la porción acetil de acetil-CoA se degrada a dióxido de carbono y átomos de hidrógeno. Todas estas reacciones ocurren en el*matriz de mitocondrias*. Los átomos de hidrógeno liberados se suman al número de estos átomos que posteriormente se oxidarán (como se verá más adelante), liberando enormes cantidades de energía para formar ATP.

Figura 68-6. muestra las diferentes etapas de las reacciones químicas en el ciclo del ácido cítrico. Las sustancias de la izquierda se agregan durante las reacciones químicas y los productos de las reacciones químicas se muestran a la derecha. Tenga en cuenta en la parte superior de la columna que el ciclo comienza con*ácido oxaloacético*, y al final de la cadena de reacciones, *ácido oxaloacético* se forma de nuevo. Por lo tanto, el ciclo puede continuar repetidamente.

En la etapa inicial del ciclo del ácido cítrico, *acetil-CoA* combina con *ácido oxaloacético* formar *ácido cítrico*. La coenzima A de la acetil-CoA se libera y se puede utilizar repetidamente para formar cantidades adicionales de acetil-CoA a partir del ácido pirúvico. Sin embargo, la porción de acetilo se convierte en una parte integral de la molécula de ácido cítrico. Durante las sucesivas etapas del ciclo del ácido cítrico, se agregan varias moléculas de agua, como se muestra a la izquierda en**Figura 68-6.**, y *dióxido de carbono* y *átomos de hidrógeno* se liberan en otras etapas del ciclo, como se muestra a la derecha en la figura.

Los resultados netos de todo el ciclo del ácido cítrico se proporcionan en la explicación al final de **Figura 68-6.**, demostrando que por cada molécula de glucosa originalmente metabolizada, 2 acetil-CoAmoléculas entran en el ciclo del ácido cítrico, junto con 6 moléculas de agua. Estas moléculas se degradan luego en 4 moléculas de dióxido de carbono, 16 átomos de hidrógeno y 2 moléculas de coenzima A. Se forman dos moléculas de ATP, como sigue.

Formación de ATP en el ciclo del ácido cítrico. El cítrico el ciclo ácido en sí mismo no provoca la liberación de una gran cantidad de energía; una molécula de ATP se forma en sólo una de las reacciones químicas: durante el cambio de ácido α-cetoglutárico a ácido succínico. Por lo tanto, para cada molécula de glucosa metabolizada, dos moléculas de acetil-CoA pasan a través del ciclo del ácido cítrico, cada una formando una molécula de ATP, o un total de dos moléculas de ATP formadas.

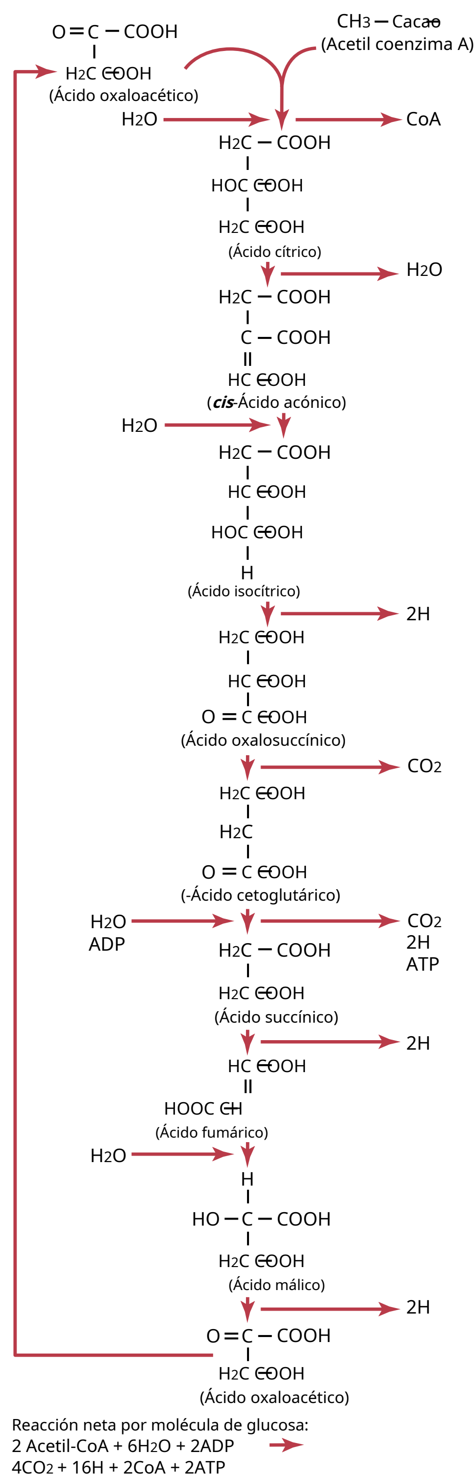
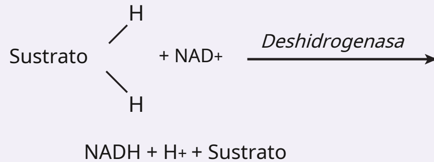


Figura 68-6. Reacciones químicas del ciclo del ácido cítrico, que muestran la liberación de dióxido de carbono y varios átomos de hidrógeno durante el ciclo. ADP Difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina.

Función de las deshidrogenasas y el dinucleótido de nicotinamida adenina para provocar la liberación de hidrógeno Átomos en el ciclo del ácido cítrico. Como ya se señaló en varios

En los puntos de esta discusión, los átomos de hidrógeno se liberan durante diferentes reacciones químicas del ciclo del ácido cítrico: 4 átomos de hidrógeno durante la glucólisis, 4 durante la formación de acetil-CoA a partir del ácido pirúvico y 16 en el ciclo del ácido cítrico; *por lo tanto, se libera un total de 24 átomos de hidrógeno por cada molécula original de glucosa.*. Sin embargo, los átomos de hidrógeno no se sueltan simplemente en el líquido intracelular. En cambio, se liberan en paquetes de dos y, en cada caso, la liberación es catalizada por una enzima proteica específica llamada *deshidrogenasa*. Veinte de los 24 átomos de hidrógeno se combinan inmediatamente con dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+), un derivado de la vitamina niacina, de acuerdo con la siguiente reacción:



NADH + H^+ + Sustrato

Esta reacción no ocurrirá sin la intermediación de la deshidrogenasa específica o sin la disponibilidad de NAD^+ para actuar como portador de hidrógeno. Tanto el ion de hidrógeno libre como el hidrógeno unido con NAD^+ posteriormente entran en múltiples reacciones químicas oxidativas que forman grandes cantidades de ATP, como se analiza más adelante.

Los 4 átomos de hidrógeno restantes liberados durante la descomposición de la glucosa, los 4 liberados durante el ciclo del ácido cítrico entre las etapas del ácido succínico y fumárico, se combinan con una deshidrogenasa específica, pero no se liberan posteriormente a NAD^+. En cambio, pasan directamente de la deshidrogenasa al proceso oxidativo.

Función de las descarboxilasas para provocar la liberación de Dióxido de carbono. Refiriéndonos nuevamente a las reacciones químicas del ciclo del ácido cítrico, así como a las de la formación de acetil-CoA a partir del ácido pirúvico, encontramos que hay tres etapas en las que se libera dióxido de carbono. Para provocar la liberación de dióxido de carbono, otras enzimas proteicas específicas, llamadas *descarboxilasas*, separe el dióxido de carbono del sustrato. Luego, el dióxido de carbono se disuelve en los fluidos corporales y se transporta a los pulmones, donde es expulsado del cuerpo (ver Capítulo 41).

Formación de grandes cantidades de ATP por oxidación de hidrógeno: el proceso de fosforilación oxidativa

A pesar de todas las complejidades de (1) la glucólisis, (2) el ciclo del ácido cítrico, (3) la deshidrogenación y (4) la descarboxilación, se forman cantidades lamentablemente pequeñas de ATP durante todos estos procesos: solo 2 moléculas de ATP en el esquema de glucólisis y otros 2 en el ciclo del ácido cítrico por cada molécula de glucosa metabolizada. En cambio, casi el 90% del ATP total creado a través del metabolismo de la glucosa se forma durante la oxidación posterior de los átomos de hidrógeno que se liberaron en las primeras etapas de la degradación de la glucosa. De hecho, la función principal de todas estas etapas iniciales es hacer que el hidrógeno de la molécula de glucosa esté disponible en formas que puedan oxidarse.

Se logra la oxidación del hidrógeno, como se ilustra en **Figura 68-7.**, mediante una serie de reacciones catalizadas enzimáticamente *en la mitocondria*. Estas reacciones (1) dividen cada átomo de hidrógeno en un ion de hidrógeno y un electrón y (2)

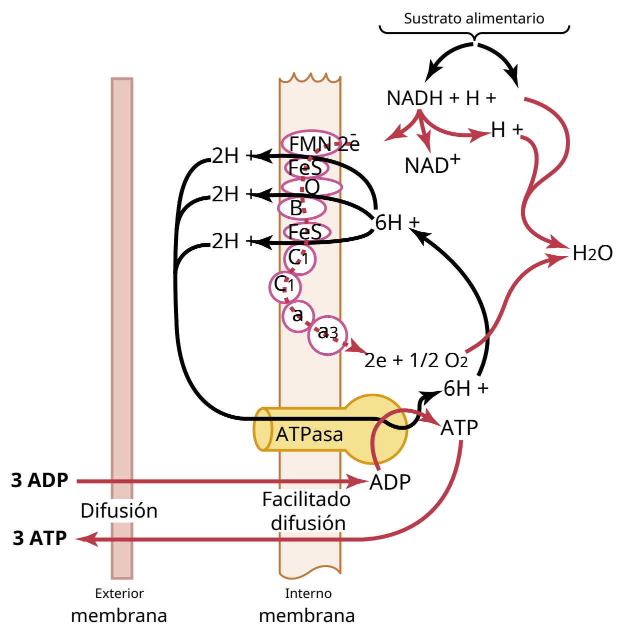


Figura 68-7. Mecanismo quimiosmótico mitocondrial de fosforilación oxidativa para formar grandes cantidades de trifosfato de adenosina (ATP). Esta figura muestra la relación de los pasos oxidativo y de fosforilación en las membranas externa e interna de la mitocondria. ADP Difosfato de adenosina; FeS, proteína de sulfuro de hierro; FMN, mononucleótido de flavina; NAD^+, nicotinamida adenina dinucleótida; NADH, dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido; Q, ubiquinona.

utilizar los electrones eventualmente para combinar el oxígeno disuelto de los fluidos con moléculas de agua para formar iones hidroxilo. Luego, los iones de hidrógeno e hidroxilo se combinan entre sí para formar agua. Durante esta secuencia de reacciones oxidativas, se liberan enormes cantidades de energía para formar ATP. La formación de ATP de esta manera se llama *fosforilación oxidativa*, que ocurre completamente en las mitocondrias mediante un proceso altamente especializado llamado *mecanismo quimiosmótico*.

Mecanismo quimiosmótico de las mitocondrias para formar ATP

Ionización del hidrógeno, la cadena de transporte de electrones, y formación de agua. El primer paso en la fosforilación oxidativa en las mitocondrias es ionizar los átomos de hidrógeno que se han eliminado de los sustratos de los alimentos. Como se describió anteriormente, estos átomos de hidrógeno se eliminan en pares: uno se convierte inmediatamente en un ion de hidrógeno, H^+, el otro se combina con NAD^+ para formar dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADH). La parte superior de **Figura 68-7.** muestra el destino posterior del NADH y H^+. El efecto inicial es liberar el otro átomo de hidrógeno del NADH para formar otro ion de hidrógeno, H^+; este proceso también reconstituye NAD^+ que se reutilizarán repetidamente.

Los electrones que se eliminan de los átomos de hidrógeno para causar la ionización del hidrógeno entran inmediatamente en un *cadena de transporte de electrones de aceptores de electrones* que son una parte integral de la membrana interna (la membrana de la plataforma) de la mitocondria. Los aceptores de electrones se pueden reducir u oxidar de forma reversible aceptando o cediendo electrones. Los miembros importantes de esta cadena de transporte de electrones incluyen *flavoproteína* (mononucleótido de flavina), varios

proteínas de sulfuro de hierro, ubiquinona, y *citocromos B, C1, C, A,* y *A3.* Cada electrón es transportado desde uno de estos aceptores al siguiente hasta que finalmente alcanza el citocromo A3, que se llama *citocromo oxidasa* porque es capaz de ceder 2 electrones y así reducir el oxígeno elemental para formar oxígeno iónico, que luego se combina con iones de hidrógeno para formar agua.

Por lo tanto, **Figura 68-7.** muestra el transporte de electrones a través de la cadena de electrones y luego su uso final por la citocromo oxidasa para provocar la formación de moléculas de agua. Durante el transporte de estos electrones a través de la cadena de transporte de electrones, se libera energía que se utiliza para provocar la síntesis de ATP, como se indica a continuación.

La cadena de transporte de electrones libera la energía utilizada para bombear iones de hidrógeno hacia la cámara externa del Mitocondria. A medida que los electrones pasan a través de la cadena de transporte de electrones, se liberan grandes cantidades de energía. Esta energía se utiliza para bombear iones de hidrógeno desde la matriz interna de la mitocondria (a la derecha en**Figura 68-7.**) en la cámara externa entre las membranas mitocondriales interna y externa (a la izquierda). Este proceso crea una alta concentración de iones de hidrógeno cargados positivamente en esta cámara; también crea un fuerte potencial eléctrico negativo en la matriz interna.

Formación de ATP. El siguiente paso en la fosforilación oxidativa es convertir ADP en ATP. Esta conversión se produce junto con una gran molécula de proteína que sobresale a través de la membrana mitocondrial interna y se proyecta con una cabeza en forma de botón hacia la matriz mitocondrial interna. Esta molécula es una ATPasa, cuya naturaleza física se muestra en**Figura 68-7.**. Se llama*ATP sintetasa*.

La alta concentración de iones de hidrógeno cargados positivamente en la cámara externa y la gran diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana interna hacen que los iones de hidrógeno fluyan hacia la matriz mitocondrial interna. *a través de la sustancia de la molécula de ATPasa*. Al hacerlo, la ATPasa utiliza la energía derivada de este flujo de iones de hidrógeno para convertir ADP en ATP combinando ADP con un iónico libre.
radical fosfato (PI), añadiendo así otro enlace fosfato de alta energía a la molécula.

El paso final del proceso es la transferencia de ATP desde el interior de la mitocondria al citoplasma celular. Este paso ocurre por difusión facilitada hacia afuera a través de la membrana interna y luego por difusión simple a través de la membrana mitocondrial externa permeable. A su vez, el ADP se transfiere continuamente en la otra dirección para su conversión continua en ATP. *Por cada dos electrones que atraviesan toda la cadena de transporte de electrones (que representa la ionización de dos átomos de hidrógeno), se sintetizan hasta tres moléculas de ATP.*.

Resumen de la formación de ATP durante la descomposición de la glucosa

Ahora podemos determinar el número total de moléculas de ATP que, en condiciones óptimas, pueden formarse con la energía de una molécula de glucosa.

1. Durante la glucólisis, se forman 4 moléculas de ATP y 2 se gastan para provocar la fosforilación inicial de glucosa y poner en marcha el proceso, lo que da una ganancia neta de *2 moléculas de ATP.*
2. Durante cada revolución del ciclo del ácido cítrico, se forma 1 molécula de ATP. Sin embargo, debido a que cada molécula de glucosa se divide en 2 moléculas de ácido pirúvico, hay 2 revoluciones del ciclo por cada molécula de glucosa metabolizada, lo que da una producción neta de*2 moléculas más de ATP.*
3. Durante todo el esquema de degradación de la glucosa, se liberan un total de 24 átomos de hidrógeno durante la glucólisis y durante el ciclo del ácido cítrico. Veinte de estos átomos se oxidan junto con el mecanismo quimiosmótico que se muestra en**Figura 68-7.**, con la liberación de 3 moléculas de ATP por cada 2 átomos de hidrógeno metabolizados. Este proceso da un*30 moléculas de ATP.*
4. Los 4 átomos de hidrógeno restantes son liberados por su deshidrogenasa en el esquema oxidativo quimiosmótico en la mitocondria más allá de la primera etapa de **Figura 68-7.**. Por lo general, se liberan dos moléculas de ATP por cada 2 átomos de hidrógeno oxidados, lo que da un total de *4 moléculas más de ATP.*

Ahora, sumando todas las moléculas de ATP formadas, encontramos un máximo de *38 moléculas de ATP* formado por cada molécula de glucosa degradada a dióxido de carbono y agua. Por lo tanto, se pueden almacenar 456.000 calorías de energía en forma de ATP, mientras que
Se liberan 686.000 calorías durante la oxidación completa de cada gramo-molécula de glucosa. Este resultado representa un máximo general*eficiencia* de transferencia de energía del 66%. El 34% restante de la energía se convierte en calor y, por lo tanto, las células no pueden utilizarlo para realizar funciones específicas.

Efecto de las concentraciones de células de ATP y ADP en el control de la glucólisis y la oxidación de glucosa

La liberación continua de energía de la glucosa cuando las células no necesitan energía sería un proceso extremadamente derrochador. En cambio, la glucólisis y la posterior oxidación de los átomos de hidrógeno se controlan continuamente de acuerdo con la necesidad de ATP de las células. Este control se logra mediante múltiples mecanismos de control de retroalimentación dentro de los esquemas químicos. Entre los más importantes de estos mecanismos se encuentran los efectos de las concentraciones celulares de ADP y ATP en el control de la velocidad de las reacciones químicas en la secuencia del metabolismo energético.

Una forma importante en la que el ATP ayuda a controlar el metabolismo energético es inhibiendo la enzima. *fosfofructoquinasa*. Debido a que esta enzima promueve la formación de fructosa 1,6-difosfato, uno de los pasos iniciales en la serie de reacciones glucolíticas, el efecto neto del exceso de ATP celular es ralentizar o incluso detener la glucólisis, que a su vez detiene la mayor parte del metabolismo de los carbohidratos. Por el contrario, ADP (y AMP también) provoca el cambio opuesto en esta enzima, aumentando en gran medida su actividad. Siempre que los tejidos utilizan ATP para energizar una fracción importante de casi todas las reacciones químicas intracelulares, esta acción reduce la inhibición del ATP de la enzima fosfofructoquinasa y al mismo tiempo aumenta su actividad como resultado del exceso de ADP formado. Por tanto, se pone en marcha el proceso glucolítico y se repone el depósito celular total de ATP.

Otro vínculo de control es el *ion citrato* formado en el ciclo del ácido cítrico. Un exceso de este ion también*inhibe fuertemente la fosfofructoquinasa*, evitando así que el proceso glucolítico se adelante a la capacidad del ciclo del ácido cítrico para utilizar el ácido pirúvico formado durante la glucólisis.

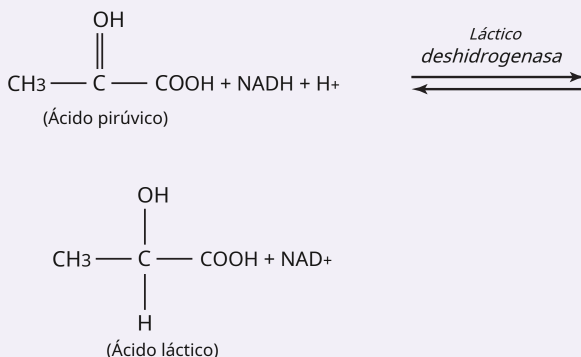
Una tercera forma por la cual el sistema ATP-ADP-AMP controla el metabolismo de los carbohidratos, además de controlar la liberación de energía de las grasas y proteínas, es la siguiente: Refiriéndonos a las diversas reacciones químicas para la liberación de energía, vemos que si todo el ADP en el La célula ya se ha convertido en ATP, simplemente no se puede formar ATP adicional. Como resultado, se detiene toda la secuencia involucrada en el uso de alimentos, glucosa, grasas y proteínas para formar ATP. Luego, cuando la célula usa ATP para energizar las diferentes funciones fisiológicas en la célula, el ADP y AMP recién formados activan los procesos de energía nuevamente, y ADP y AMP regresan casi instantáneamente al estado de ATP. De esta manera, esencialmente se mantiene automáticamente una reserva completa de ATP, excepto durante una actividad celular extrema, como un ejercicio muy extenuante.

Liberación anaeróbica de energía: glucólisis anaeróbica

Ocasionalmente, el oxígeno no está disponible o es insuficiente, por lo que la fosforilación oxidativa no puede tener lugar. Sin embargo, incluso en estas condiciones, la etapa de glucólisis de la degradación de carbohidratos todavía puede liberar una pequeña cantidad de energía a las células, porque las reacciones químicas para la descomposición de la glucosa en ácido pirúvico no requieren oxígeno.

Este proceso es un gran desperdicio de glucosa porque solo se usan 24,000 calorías de energía para formar ATP por cada molécula de glucosa metabolizada, lo que representa solo un poco más del 3% de la energía total en la molécula de glucosa. Sin embargo, esta liberación de energía glucolítica a las células, que se denomina*energía anaeróbica*, puede ser una medida que salve vidas durante unos minutos cuando el oxígeno no esté disponible.

La formación de ácido láctico durante la glucólisis anaeróbica permite la liberación de energía anaeróbica adicional. los *Ley de acción masiva* establece que a medida que los productos finales de una reacción química se acumulan en un medio de reacción, la velocidad de la reacción disminuye, acercándose a cero. Los dos productos finales de las reacciones glicolíticas (ver**Figura 68-5.**) son (1) ácido pirúvico y (2) átomos de hidrógeno combinados con NAD^+ para formar NADH y H^+. La acumulación de una o ambas sustancias detendría el proceso glucolítico y evitaría una mayor formación de ATP. Cuando sus cantidades comienzan a ser excesivas, estos dos productos finales reaccionan entre sí para formar ácido láctico, de acuerdo con la siguiente ecuación:



Por tanto, en condiciones anaeróbicas, la mayor parte del ácido pirúvico se convierte en ácido láctico, que se difunde fácilmente fuera de las células hacia los fluidos extracelulares e incluso hacia los fluidos intracelulares de otras células menos activas. Por lo tanto, el ácido láctico representa un tipo de "sumidero" en el que los productos finales glucolíticos pueden desaparecer, lo que permite que la glucólisis se desarrolle mucho más tiempo de lo que sería posible de otro modo. De hecho, la glucólisis podría continuar durante solo unos segundos sin esta conversión. En cambio, puede continuar durante varios minutos, suministrando al cuerpo cantidades adicionales considerables de ATP, incluso en ausencia de oxígeno respiratorio.

Reconversión del ácido láctico en ácido pirúvico cuando el oxígeno vuelva a estar disponible. Cuando una persona comienza para respirar oxígeno nuevamente después de un período de metabolismo anaeróbico, el ácido láctico se reconvierte rápidamente en ácido pirúvico y NADH más H^+. Grandes porciones de estas sustancias se oxidan inmediatamente para formar grandes cantidades de ATP. Este exceso de ATP hace que hasta el 75% del exceso de ácido pirúvico restante se convierta de nuevo en glucosa.

Por lo tanto, la gran cantidad de ácido láctico que se forma durante la glucólisis anaeróbica no se pierde del cuerpo porque, cuando el oxígeno está disponible nuevamente, el ácido láctico puede reconvertirse en glucosa o usarse directamente para obtener energía. Con mucho, la mayor parte de esta reconversión ocurre en el hígado, pero una pequeña cantidad también puede ocurrir en otros tejidos.

Uso de ácido láctico por parte del corazón para obtener energía. Músculo del corazón cle es especialmente capaz de convertir el ácido láctico en ácido pirúvico y luego usar el ácido pirúvico para obtener energía. Este proceso ocurre en gran medida durante el ejercicio intenso, cuando se liberan grandes cantidades de ácido láctico a la sangre desde los músculos esqueléticos y el corazón lo consume como fuente de energía adicional.

Liberación de energía de la glucosa por la vía de las pentosas fosfato

En casi todos los músculos del cuerpo, esencialmente todos los carbohidratos utilizados para obtener energía se degradan a ácido pirúvico por glucólisis y luego se oxidan. Sin embargo, este esquema glucolítico no es el único medio por el cual la glucosa puede degradarse y utilizarse para proporcionar energía. Un segundo mecanismo importante para la degradación y oxidación de la glucosa se llama*vía pentosa fosfato* (o *vía del fosfogluconato*), que es responsable de *hasta un 30% de la degradación de la glucosa en el hígado e incluso más en las células grasas*.

Esta vía es especialmente importante porque puede proporcionar energía independientemente de todas las enzimas del ciclo del ácido cítrico y, por tanto, es una vía alternativa para el metabolismo energético cuando se producen determinadas anomalías enzimáticas en las células. Tiene una capacidad especial para aportar energía a múltiples procesos sintéticos celulares.

Liberación de dióxido de carbono e hidrógeno por la vía de las pentosas fosfato. **Figura 68-8.** muestra la mayoría de las reacciones químicas básicas en la vía de las pentosas fosfato. Demuestra que la glucosa, durante varias etapas de conversión, puede liberar una molécula de dióxido de carbono y cuatro átomos de hidrógeno, con la formación resultante de un azúcar de cinco carbonos, d-ribulosa. Esta sustancia puede transformarse progresivamente en otros azúcares de cinco, cuatro, siete y tres carbonos. Finalmente, varias combinaciones de estos azúcares pueden resintetizar la glucosa. Sin embargo, *solo se resintetizan cinco moléculas de glucosa por cada seis moléculas de glucosa que entran inicialmente en las reacciones*. Es decir, la vía de las pentosas fosfato es un proceso cíclico en el que se metaboliza una molécula de glucosa por cada revolución.

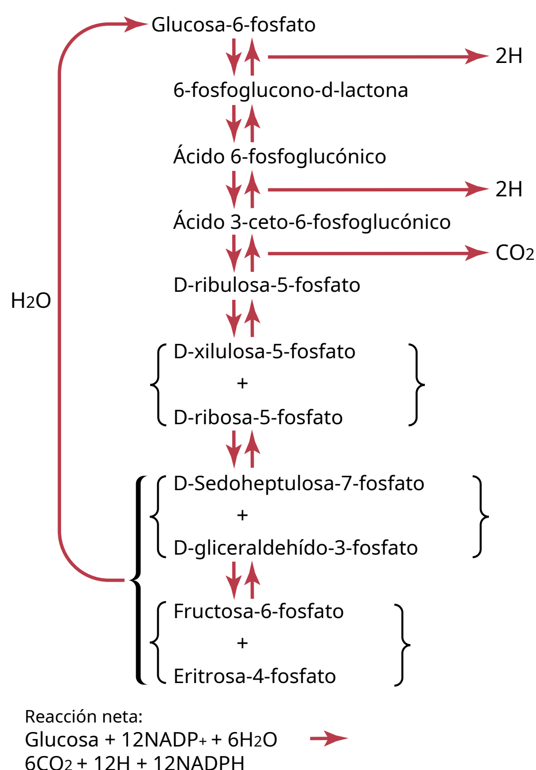


Figura 68-8. Vía de las pentosas fosfato para el metabolismo de la glucosa. Consulte el texto para obtener más detalles.

del ciclo. Así, repitiendo el ciclo una y otra vez, toda la glucosa puede eventualmente convertirse en dióxido de carbono e hidrógeno, y el hidrógeno puede entrar en la vía de fosforilación oxidativa para formar ATP; más a menudo, sin embargo, se utiliza para la síntesis de grasas u otras sustancias, como sigue.

Uso de hidrógeno para sintetizar grasas; la función del fosfato de dinucleótido de adenina de nicotinamida. El hy-
El drogeno liberado durante el ciclo de la pentosa fosfato no se combina con NAD^+ como en la vía glucolítica, pero se combina con el fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina ($NADP^+$), que es casi idéntico a NAD^+ excepto por un radical fosfato extra, P. Esta diferencia es extremadamente significativa porque solo el hidrógeno unido con $NADP^+$ en forma de NADPH se puede utilizar para la síntesis de grasas a partir de carbohidratos (como se describe en Capítulo 69) y para la síntesis de algunas otras sustancias.

Cuando la vía glucolítica para el uso de glucosa se ralentiza debido a la inactividad celular, la vía de las pentosas fosfato permanece operativa (principalmente en el hígado) para descomponer cualquier exceso de glucosa que continúa siendo transportado a las células, y el NADPH se vuelve abundante para ayudar a convertir el acetil- CoA, también derivada de la glucosa, en largas cadenas de ácidos grasos. Esta es otra forma en que se utiliza la energía de la molécula de glucosa, además de para la formación de ATP; en este caso, *para la formación y almacenamiento de grasa en el cuerpo*.

Conversión de glucosa en glucógeno o grasa

Cuando la glucosa no se requiere de inmediato para obtener energía, la glucosa adicional que ingresa continuamente a las células es ei-

Se almacenan como glucógeno o se convierten en grasas. La glucosa se almacena preferentemente como glucógeno hasta que las células hayan almacenado tanto glucógeno como puedan, una cantidad suficiente para suplir las necesidades energéticas del cuerpo durante sólo 12 a 24 horas.

Cuando las células que almacenan glucógeno (principalmente células hepáticas y musculares) se acercan a la saturación con glucógeno, la glucosa adicional se convierte en grasa en el hígado y las células grasas y se almacena como grasa en las células grasas. Otros pasos en la química de esta conversión se discuten en Capítulo 69.

Gluconeogénesis: formación de carbohidratos a partir de proteínas y grasas

Cuando las reservas de carbohidratos del cuerpo disminuyen por debajo de lo normal, se pueden formar cantidades moderadas de glucosa a partir de *aminoácidos* y el *glicerol* porción de grasa. Este proceso se llama *gluconeogénesis*.

La gluconeogénesis es especialmente importante para prevenir reducciones excesivas de la concentración de glucosa en sangre durante el ayuno. La glucosa es el sustrato principal de energía en tejidos como el cerebro y los glóbulos rojos, y debe haber cantidades adecuadas de glucosa en la sangre durante varias horas entre comidas. El hígado juega un papel clave en el mantenimiento de los niveles de glucosa en sangre durante el ayuno al convertir su glucógeno almacenado en glucosa (glucogenólisis) y al sintetizar glucosa, principalmente a partir de lactato y aminoácidos (gluconeogénesis). Aproximadamente el 25% de la producción de glucosa del hígado durante el ayuno proviene de la gluconeogénesis, lo que ayuda a proporcionar un suministro constante de glucosa al cerebro. Durante el ayuno prolongado, los riñones también sintetizan cantidades considerables de glucosa a partir de aminoácidos y otros precursores.

Aproximadamente el 60% de los aminoácidos de las proteínas corporales se pueden convertir fácilmente en carbohidratos; el 40% restante tiene configuraciones químicas que dificultan o imposibilitan esta conversión. Cada aminoácido se convierte en glucosa mediante un proceso químico ligeramente diferente. Por ejemplo, la alanina se puede convertir directamente en ácido pirúvico simplemente por desaminación; el ácido pirúvico luego se convierte en glucosa o glucógeno almacenado. Varios de los aminoácidos más complicados se pueden convertir en diferentes azúcares que contienen tres, cuatro, cinco o siete átomos de carbono. Luego pueden ingresar a la vía del fosfogluconato y eventualmente formar glucosa. Así, mediante la desaminación más varias interconversiones simples, muchos de los aminoácidos pueden convertirse en glucosa. Interconversiones similares pueden convertir el glicerol en glucosa o glucógeno.

Regulación de la gluconeogénesis

La disminución de los carbohidratos en las células y la disminución del azúcar en sangre son los estímulos básicos que aumentan la tasa de gluconeogénesis. Los carbohidratos disminuidos pueden revertir directamente muchas de las reacciones glicolíticas y de fosfogluconato, lo que permite la conversión de aminoácidos desaminados y glicerol en carbohidratos. Además, la hormona *cortisol* Es especialmente importante en este reglamento, como se describe en el siguiente apartado.

Efecto de la hormona adrenocorticotrópica y los glucocorticoides sobre la gluconeogénesis. Cuando cantidades normales de Los carbohidratos no están disponibles para las células, la adenohipófisis, por razones que no se comprenden completamente, secreta mayores cantidades de la hormona. *adrenocorticotrópico*

hormona (ACTH), también llamado *corticotropina* o *adrenocorticotropina*. Esta secreción estimula la corteza suprarrenal para producir grandes cantidades de*hormonas glucocorticoides*, especialmente *cortisol*. A su vez, el cortisol moviliza proteínas de prácticamente todas las células del cuerpo, haciendo que estas proteínas estén disponibles en forma de aminoácidos en los fluidos corporales. Una alta proporción de estos aminoácidos se desamina inmediatamente en el hígado y proporciona sustratos ideales para la conversión en glucosa. Por tanto, uno de los medios más importantes por los que se promueve la gluconeogénesis es mediante la liberación de glucocorticoides de la corteza suprarrenal.

Glucosa en sangre

La concentración normal de glucosa en sangre en una persona que no ha ingerido una comida en las últimas 3 a 4 horas es de aproximadamente 90 mg / dl. Después de una comida que contiene grandes cantidades de carbohidratos, este nivel rara vez se eleva por encima de 140 mg / dl, a menos que la persona tenga diabetes mellitus, que se analiza en Capitulo 79.

La regulación de la concentración de glucosa en sangre está íntimamente relacionada con las hormonas pancreáticas insulina y glucagón; este tema se discute en detalle enCapitulo 79 en relación con las funciones de estas hormonas.

Bibliografía

Dienel GA: Metabolismo de la glucosa cerebral: integración de la energía con la función. Physiol Rev 99: 949, 2019.

Gancheva S, Jelenik T, Álvarez-Hernández E, Roden M: Interorgan metabolic diafonía en la resistencia a la insulina humana. Physiol Rev 98: 1371, 2018.

Giorgi C, Marchi S, Pinton P: Las maquinarias, la regulación y las funciones celulares del calcio mitocondrial. Nat Rev Mol Cell Biol 19: 713, 2018.

Hengist A, Koumanov F, Gonzalez JT: Fructosa y salud metabólica: ¿gobernada por el estado de glucógeno hepático? J Physiol 597: 3573, 2019. Herzig S, Shaw RJ: AMPK: Guardián del metabolismo y la homeostasis mitocondrial. Nat Rev Mol Cell Biol 19: 121, 2018.

Koliaki C, Roden M: metabolismo energético hepático en diabetes mellitus humana, obesidad y enfermedad del hígado graso no alcohólico. Mol Cell Endocrinol 379: 35, 2013.

Krebs HA: El ciclo del ácido tricarboxílico. Harvey Lect 44: 165, 1948. Kuo T, Harris CA, Wang JC: Funciones metabólicas del receptor de glucocorticoides en el músculo esquelético. Mol Cell Endocrinol 380: 79, 2013. Letts JA, Sazanov LA: Aclarando el supercomplejo: la organización de orden superior de la cadena de transporte de electrones mitocondrial. Nat Struct Mol Biol 24: 800, 2017.

Petersen MC, Shulman GI: Mecanismos de acción de la insulina y resistencia a la insulina. Physiol Rev 98: 2133, 2018.

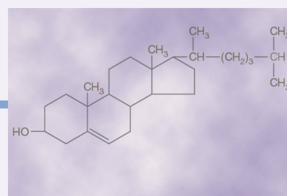
Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI: Regulación del metabolismo de la glucosa hepática en la salud y la enfermedad. Nat Rev Endocrinol 13: 572, 2017. Pfanner N, Warscheid B, Wiedemann N: Proteínas mitocondriales: de la biogénesis a las redes funcionales. Nat Rev Mol Cell Biol 20: 267, 2019.

Prats C, Graham TE, Shearer J: La vida dinámica del gránulo de glucógeno. J Biol Chem 293: 7089, 2018.

Szabo I, Zoratti M: Canales mitocondriales: flujos de iones y más. Physiol Rev 94: 519, 2014.

Taylor EB: propiedades funcionales del sistema portador mitocondrial. Trends Cell Biol 27: 633, 2017.

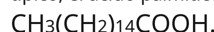
Wright EM, Loo DD, Hirayama BA: Biología de los transportadores de glucosa de sodio humanos. Physiol Rev 91: 733, 2011.



CAPÍTULO 6 9

LípidoMetabolismo

Varios compuestos químicos en los alimentos y en el cuerpo se clasifican como *lípidos* incluyendo lo siguiente: (1) *grasa neutra*, también conocido como *triglicéridos;* (2) *fosfolípidos;* (3) *colesterol;* y (4) algunos otros de menor importancia. Químicamente, la fracción lipídica básica de triglicéridos y fosfolípidos es*ácidos grasos*, que son ácidos orgánicos de hidrocarburos de cadena larga. Un ácido graso típico, el ácido palmítico, es el siguiente:

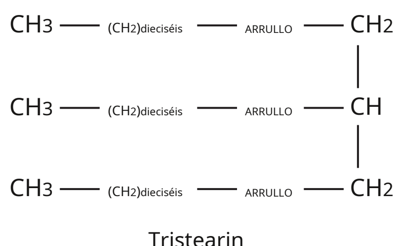


Aunque el colesterol no contiene ácidos grasos, su El núcleo de esteroles se sintetiza a partir de porciones de moléculas de ácidos grasos, lo que le confiere muchas de las propiedades físicas y químicas de otros lípidos.

Los triglicéridos se utilizan en el cuerpo principalmente para proporcionar energía para los diferentes procesos metabólicos, función que comparten casi por igual con los carbohidratos. Sin embargo, algunos lípidos, especialmente el colesterol, los fosfolípidos y pequeñas cantidades de triglicéridos, se utilizan para formar las membranas de todas las células del cuerpo y para realizar otras funciones celulares esenciales.

ESTRUCTURA QUÍMICA BÁSICA DE TRIGLICÉRIDOS (GRASA NEUTRA)

Debido a que la mayor parte de este capítulo trata sobre la utilización de triglicéridos para obtener energía, debe entenderse la siguiente estructura típica de la molécula de triglicéridos:



Tristearin

Tenga en cuenta que tres moléculas de ácidos grasos de cadena larga están unidas con una molécula de glicerol. Los tres ácidos grasos más comúnmente presentes en los triglicéridos del cuerpo humano son los siguientes: (1)*ácido esteárico* (mostrado en el ejemplo de la triestearina), que tiene una cadena de 18 carbonos y está completamente saturado con átomos de hidrógeno; (2)*Ácido oleico*, que también tiene una cadena de 18 carbonos pero tiene un doble enlace en el mitad de la cadena; y (3)*ácido palmítico*, que tiene 16 átomos de carbono y está completamente saturado.

TRANSPORTE DE LÍPIDOS EN LOS LÍQUIDOS CORPORALES

TRANSPORTE DE TRIGLICÉRIDOS Y OTROS LÍPIDOS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL POR LA LINFA: LOS CLOMICRONES

Como se explica en Capítulo 66, casi todas las grasas de la dieta, con la principal excepción de algunos ácidos grasos de cadena corta, se absorben desde los intestinos hacia la linfa intestinal. Durante la digestión, la mayoría de los triglicéridos se dividen en monoglicéridos y ácidos grasos. Luego, mientras pasan a través de las células epiteliales intestinales, los monoglicéridos y los ácidos grasos se resintetizan en nuevas moléculas de triglicéridos que ingresan a la linfa como gotitas diminutas y dispersas llamadas*quilomicrones* (**Figura 69-1**), cuyos diámetros se encuentran entre 0,08 y 0,6 micrones. Una pequena cantidad de *apolipoproteína*, principalmente *apolipoproteína B,* se adsorbe en las superficies externas de los quilomicrones. El resto de las moléculas de proteína se proyectan en el agua circundante y, por lo tanto, aumentan la estabilidad de suspensión de los quilomicrones en el líquido linfático y evitan su adherencia a las paredes de los vasos linfáticos.

La mayor parte del colesterol y los fosfolípidos absorbidos del tracto gastrointestinal ingresan a los quilomicrones. Así, aunque los quilomicrones se componen principalmente de triglicéridos, también contienen aproximadamente 9% de fosfolípidos, 3% de colesterol y 1% de apolipoproteínas. Luego, los quilomicrones se transportan hacia arriba a través del conducto torácico y se vacían en la sangre venosa circulante en la unión de las venas yugular y subclavia.

EXTRACCIÓN DE LOS CHYLOMICRONS DE LA SANGRE

Aproximadamente 1 hora después de una comida que contiene grandes cantidades de grasa, la concentración de quilomicrones en el plasma puede aumentar al 1% al 2% del plasma total y, debido al gran tamaño de los quilomicrones, el plasma aparece turbio y, a veces, amarillo. Sin embargo, los quilomicrones tienen un

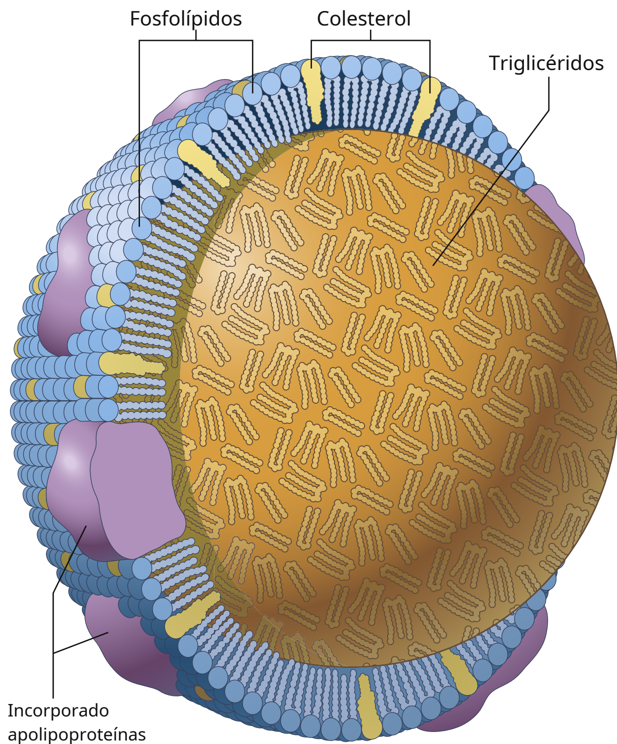


Figura 69-1. Los quilomicrones son partículas de lipoproteínas que consisten en fosfolípidos y apolipoproteínas en la superficie externa y triglicéridos y colesterol en el interior.

vida media de menos de 1 hora, por lo que el plasma vuelve a aclararse en unas pocas horas. La grasa de los quilomicrones se elimina principalmente de la siguiente manera.

Los triglicéridos de quilomicrones son hidrolizados por la lipoproteína lipasa y la grasa se almacena en el tejido adiposo. La mayoría de los quilomicrones se eliminan de la sangre circulante a medida que atraviesan los capilares de varios tejidos, especialmente tejido adiposo, músculo esquelético y corazón. Estos tejidos sintetizan la enzima*lipoproteína lipasa,* que se transporta a la superficie de las células endoteliales capilares, donde hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones cuando entran en contacto con la pared endotelial, liberando así ácidos grasos y glicerol (**Figura 69-2.**).

Los ácidos grasos liberados de los quilomicrones, que son muy miscibles con las membranas de las células, se difunden hacia las células grasas del tejido adiposo y las células musculares. Una vez dentro de estas células, los ácidos grasos se pueden utilizar como combustible o se pueden sintetizar de nuevo en triglicéridos, y los procesos metabólicos de las células de almacenamiento aportan nuevo glicerol, como se analiza más adelante en el capítulo. La lipasa también provoca la hidrólisis de los fosfolípidos, que también libera ácidos grasos para ser almacenados en las células de la misma forma.

Después de que se eliminan los triglicéridos de los quilomicrones, el colesterol enriquecido *restos de quilomicrones* se eliminan rápidamente del plasma. Los remanentes de quilomicrones se unen a los receptores de las células endoteliales de los sinusoides hepáticos.*Apolipoproteína-E* en la superficie del Los restos de quilomicrones y secretados por las células hepáticas también desempeñan un papel importante en el inicio del aclaramiento de estas lipoproteínas plasmáticas.

Los "ácidos grasos libres" se transportan en la sangre en combinación con la albúmina

Cuando la grasa que se ha almacenado en el tejido adiposo se va a utilizar en otra parte del cuerpo para proporcionar energía, primero debe transportarse desde el tejido adiposo al otro tejido. Se transporta principalmente en forma de ácidos grasos libres. Este transporte se logra mediante la hidrólisis de los triglicéridos de nuevo en ácidos grasos y glicerol.

Al menos dos clases de estímulos juegan un papel importante en la promoción de esta hidrólisis. Primero, cuando la cantidad de glucosa disponible para las células grasas es inadecuada, uno de los productos de degradación de la glucosa, el α-glicerofosfato, también está disponible en cantidades insuficientes. Debido a que esta sustancia es necesaria para mantener la porción de glicerol de los triglicéridos, el resultado es la hidrólisis de los triglicéridos. En segundo lugar, varias hormonas de las glándulas endocrinas pueden activar una lipasa celular sensible a hormonas, lo que también promueve la rápida hidrólisis de los triglicéridos. Este tema se analiza más adelante en el capítulo.

Al salir de las células grasas, los ácidos grasos se ionizan fuertemente en el plasma y la porción iónica se combina inmediatamente con las moléculas de albúmina de las proteínas plasmáticas. Los ácidos grasos unidos de esta manera se denominan*ácidos grasos libres* o *ácidos grasos no esterificados*, para distinguirlos de otros ácidos grasos en el plasma que existen en forma de (1) ésteres de glicerol, (2) colesterol u (3) otras sustancias.

La concentración de ácidos grasos libres en el plasma en condiciones de reposo es de aproximadamente 15 mg / dl, que es un total de solo 0,45 gramos de ácidos grasos en todo el sistema circulatorio. Incluso esta pequeña cantidad representa casi todo el transporte de ácidos grasos de una parte del cuerpo a otra por las siguientes razones:

1. A pesar de la mínima cantidad de ácidos grasos libres en la sangre, su tasa de "recambio" es extremadamente rápida: *la mitad del ácido graso plasmático se reemplaza por ácido graso nuevo cada 2 a 3 minutos.* Se puede calcular que a este ritmo, casi todas las necesidades energéticas normales del cuerpo pueden ser proporcionadas por la oxidación de los ácidos grasos libres transportados, sin utilizar carbohidratos o proteínas para obtener energía.
2. Las condiciones que aumentan la tasa de utilización de la grasa como energía celular también aumentan la concentración de ácidos grasos libres en la sangre. De hecho, la concentración a veces aumenta de cinco a ocho veces. Un aumento tan grande ocurre especialmente en los casos de*inanición* y en *diabetes mellitus;* en estas dos condiciones, la persona obtiene poca o ninguna energía metabólica de los carbohidratos.

En condiciones normales, solo alrededor de 3 moléculas de ácido graso se combinan con cada molécula de albúmina, pero hasta 30 moléculas de ácido graso pueden combinarse con una sola molécula de albúmina cuando la necesidad de transporte de ácidos grasos es extrema. Esto muestra cuán variable puede ser la tasa de transporte de lípidos en diferentes condiciones fisiológicas.

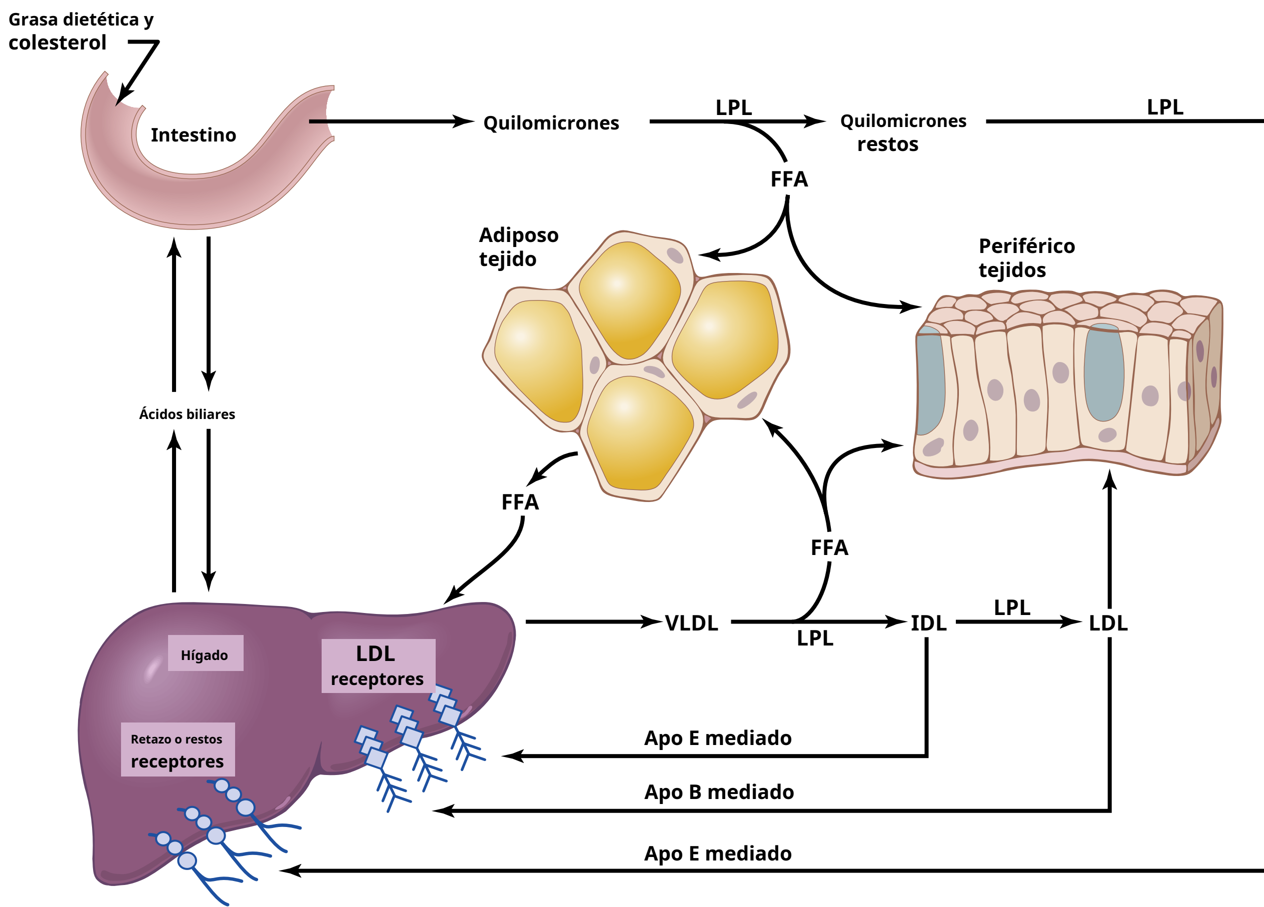


Figura 69-2. Resumen de las principales vías del metabolismo de los quilomicrones sintetizados en el intestino y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) sintetizadas en el hígado. Apo B, apolipoproteína B; Apo E, apolipoproteína E; FFA, ácidos grasos libres; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, bajo lipoproteína de densidad; LPL, lipoproteína lipasa.

Lipoproteínas: su función especial en el transporte de colesterol y fosfolípidos

En el estado postabsorción, después de que se hayan eliminado todos los quilomicrones de la sangre, más del 95% de todos los lípidos en el plasma se encuentran en forma de *lipoproteína*. Estos lípidos son partículas pequeñas, mucho más pequeñas que los quilomicrones, pero cualitativamente similares en composición, que contienen *triglicéridos, colesterol, fosfolípidos,* y *proteína*. La concentración total de lipoproteínas en el plasma promedia alrededor de 700 mg por 100 ml de plasma, es decir, 700 mg / dl, y se puede descomponer en las siguientes lipoproteínas individuales constituyentes:

	mg / dl de plasma
Colesterol	180
Fosfolípidos	160
Triglicéridos	160
Proteína	200

Tipos de lipoproteínas. Aparte de los quilomicrones, que son lipoproteínas muy grandes, existen cuatro tipos principales de lipoproteínas, clasificadas por sus densidades medidas en la ultracentrífuga: (1) *lipoproteínas de muy baja densidad* (VLDL), que contienen altas concentraciones de triglicéridos y concentraciones moderadas de colesterol y fosfolípidos; (2)*lipoproteínas de densidad intermedia* (IDL), que son VLDL de las que se ha eliminado una parte de los triglicéridos, por lo que aumentan las concentraciones de colesterol y fosfolípidos; (3)*lipoproteínas de baja densidad* (LDL), que se derivan de las IDL mediante la eliminación de casi todos los triglicéridos, dejando una concentración especialmente alta de colesterol y una concentración moderadamente alta de fosfolípidos; y (4)*lipoproteínas de alta densidad* (HDL), que contienen una alta concentración de proteínas (≈50%) pero concentraciones mucho menores de colesterol y fosfolípidos.

Formación y función de las lipoproteínas. Casi todos las lipoproteínas se forman en el hígado, que es también donde se sintetiza la mayor parte del colesterol, fosfolípidos y triglicéridos plasmáticos. Además, se sintetizan pequeñas cantidades de HDL en el epitelio intestinal durante la absorción de ácidos grasos de los intestinos.

La función principal de las lipoproteínas es transportar sus componentes lipídicos en la sangre. Las VLDL transportan los triglicéridos sintetizados en el hígado principalmente al tejido adiposo. Las otras lipoproteínas son especialmente importantes en diferentes etapas del transporte de fosfolípidos y colesterol desde el hígado a los tejidos periféricos o desde la periferia de regreso al hígado. Más adelante en el capítulo, discutiremos con más detalle problemas especiales del transporte de colesterol en relación con

a la enfermedad *aterosclerosis,* que se asocia con el desarrollo de lesiones grasas en el interior de las paredes arteriales.

Depósitos de grasa

Grandes cantidades de grasa se almacenan en dos tejidos principales del cuerpo, el *tejido adiposo* y el *hígado*. El tejido adiposo generalmente se llama *depósitos de grasa*, o simplemente grasa tisular.

Tejido adiposo

Una función importante del tejido adiposo es el almacenamiento de triglicéridos hasta que se necesitan para proporcionar energía a otras partes del cuerpo. Las funciones adicionales son para proporcionar *aislamiento térmico* para el cuerpo, como se explica en Capítulo 74, y *secreción de hormonas*, tal como *leptina* y *adiponectina*, que afectan múltiples funciones corporales, incluido el apetito y el gasto de energía, como se analiza en Capítulo 72.

Las células grasas (adipocitos) almacenan triglicéridos. Las células grasas (adipocitos) del tejido adiposo son fibroblastos modificados que almacenan triglicéridos casi puros en cantidades tan grandes como del 80% al 95% del volumen celular total. Los triglicéridos dentro de las células grasas generalmente se encuentran en forma líquida. Cuando los tejidos están expuestos a un frío prolongado, las cadenas de ácidos grasos de los triglicéridos celulares, durante un período de semanas, se vuelven más cortas o más insaturadas para disminuir su punto de fusión, lo que permite que la grasa permanezca siempre en estado líquido. Esta característica es particularmente importante porque solo la grasa líquida puede hidrolizarse y transportarse desde las células.

Las células grasas pueden sintetizar cantidades muy pequeñas de ácidos grasos y triglicéridos a partir de carbohidratos; esta función complementa la síntesis de grasa en el hígado, como se analiza más adelante en este capítulo.

Las lipasas tisulares permiten el intercambio de grasa entre el tejido adiposo y la sangre. Como se discutió anteriormente, grandes Hay cantidades de lipasas presentes en el tejido adiposo. Algunas de estas enzimas catalizan la deposición de triglicéridos celulares de los quilomicrones y lipoproteínas. Otros, cuando son activados por hormonas, provocan la división de los triglicéridos de las células grasas para liberar ácidos grasos libres. Debido al rápido intercambio de ácidos grasos, los triglicéridos en las células grasas se renuevan aproximadamente una vez cada 2 a 3 semanas, lo que significa que la grasa almacenada en los tejidos hoy no es la misma que se almacenó el mes pasado, enfatizando así el estado dinámico. de grasa almacenada.

Lípidos hepáticos

Las principales funciones del hígado en el metabolismo de los lípidos son (1) degradar los ácidos grasos en pequeños compuestos que se pueden utilizar para obtener energía; (2) sintetizar triglicéridos, principalmente a partir de carbohidratos, pero en menor grado también a partir de proteínas; y (3) sintetizar otros lípidos a partir de ácidos grasos, especialmente colesterol y fosfolípidos.

Aparecen grandes cantidades de triglicéridos en el hígado durante (1) las primeras etapas de la inanición, (2) en la diabetes mellitus y (3) en cualquier otra afección en la que se utilizan grasas en lugar de carbohidratos para obtener energía. En estas condiciones, se movilizan grandes cantidades de triglicéridos del tejido adiposo, se transportan como ácidos grasos libres en la sangre y se vuelven a depositar como triglicéridos en el hígado, donde comienzan las etapas iniciales de gran parte de la degradación de las grasas. Por lo tanto, en condiciones fisiológicas normales, la cantidad total de triglicéridos en el hígado se determina en gran medida por la tasa general a la que los lípidos se utilizan para producir energía.

El hígado también puede almacenar grandes cantidades de lípidos en personas obesas o con *lipodistrofia,* una condición caracterizada por atrofia o deficiencia genética de adipocitos. En ambas condiciones, el exceso de grasa que no se puede almacenar en el tejido adiposo se acumula en el hígado y, en menor medida, en otros tejidos que normalmente almacenan cantidades mínimas de lípidos.

Las células del hígado, además de contener triglicéridos, contienen grandes cantidades de fosfolípidos y colesterol, que son sintetizados continuamente por el hígado. Además, las células del hígado son mucho más capaces de desaturar los ácidos grasos que otros tejidos y, por lo tanto, los triglicéridos del hígado normalmente están mucho más insaturados que los triglicéridos del tejido adiposo. Esta capacidad del hígado para desaturar ácidos grasos es funcionalmente importante para todos los tejidos del cuerpo porque muchos elementos estructurales de todas las células contienen cantidades razonables de grasas insaturadas y su fuente principal es el hígado. Esta desaturación se logra mediante una deshidrogenasa en las células del hígado.

Uso de triglicéridos para obtener energía: formación de trifosfato de adenosina

La ingesta dietética de grasas varía considerablemente en personas de diferentes culturas, con un promedio de entre el 10% y el 15% de la ingesta calórica en algunas poblaciones asiáticas hasta entre el 35% y el 50% de las calorías en muchas poblaciones occidentales. Para muchas personas, el uso de grasas para obtener energía es, por lo tanto, tan importante como el uso de carbohidratos. Además, muchos de los carbohidratos ingeridos con cada comida se convierten en triglicéridos, se almacenan y se usan más tarde en forma de ácidos grasos liberados de los triglicéridos para obtener energía.

Hidrólisis de triglicéridos en ácidos grasos y glicerina erol. La primera etapa en el uso de triglicéridos para obtener energía es su hidrólisis en ácidos grasos y glicerol. Luego, tanto los ácidos grasos como el glicerol se transportan en la sangre a los tejidos activos, donde se oxidarán para dar energía. Casi todas las células, con algunas excepciones, como el tejido cerebral y los glóbulos rojos, pueden usar ácidos grasos para obtener energía.

El glicerol, al entrar en el tejido activo, es transformado inmediatamente por enzimas intracelulares en *glicerol-3fosfato*, que ingresa a la vía glucolítica para la descomposición de la glucosa y, por lo tanto, se utiliza para obtener energía. Antes de que los ácidos grasos se puedan utilizar como energía, deben procesarse más en las mitocondrias.

Entrada de ácidos grasos en las mitocondrias. Degradación y la oxidación de ácidos grasos ocurre solo en las mitocondrias. Por lo tanto, el primer paso para el uso de ácidos grasos es su transporte a la mitocondria utilizando*carnitina* como transportista. Una vez dentro de las mitocondrias, los ácidos grasos se separan de la carnitina y se degradan y oxidan.

Degradación de ácidos grasos a acetil coenzima A por Beta-oxidación. Los ácidos grasos se degradan en las mitocondrias mediante la liberación progresiva de segmentos de dos carbonos en forma de *acetil coenzima A* (acetil-CoA). Este proceso de degradación, que se muestra en**Figura 69-3.**, se llama *betaoxidación* de ácidos grasos.

Para comprender los pasos esenciales en el proceso de oxidación beta, tenga en cuenta que en la Ecuación 1 en**Figura 69-3.**, el primer paso es la combinación de la molécula de ácido graso con la coenzima

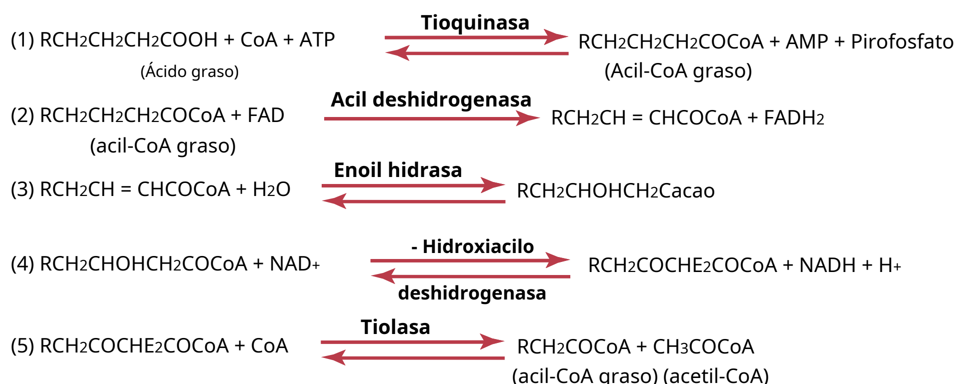


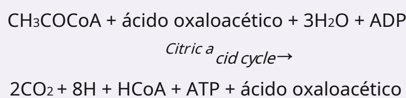
Figura 69-3. Beta oxidación de ácidos grasos para producir acetil coenzima A.

A (CoA) para formar acil-CoA graso. En las ecuaciones 2, 3 y 4, el *carbono beta* (el segundo carbono de la derecha) del acil-CoA graso se une a una molécula de oxígeno, es decir, el carbono beta se oxida.

Luego, en la Ecuación 5, la porción de dos carbonos de la derecha de la molécula se separa para liberar acetil-CoA en el fluido celular. Al mismo tiempo, otra molécula de CoA se une al final de la porción restante de la molécula de ácido graso, y así se forma una nueva molécula de acil-CoA grasa; esta vez, sin embargo, la molécula es dos átomos de carbono más corta debido a la pérdida de la primera acetil-CoA de su extremo terminal.

A continuación, este acil-CoA graso más corto entra en la ecuación 2 y avanza a través de las ecuaciones 3, 4 y 5 para liberar otra molécula de acetil-CoA, acortando así la molécula de ácido graso original en otros dos carbonos. Además de las moléculas de acetil-CoA liberadas, se liberan cuatro átomos de hidrógeno de la molécula de ácido graso al mismo tiempo, completamente separados de la acetil-CoA.

Oxidación de acetil-CoA. Las moléculas de acetil-CoA formadas por la beta-oxidación de ácidos grasos en las mitocondrias entran inmediatamente en el *ciclo del ácido cítrico* (ver Capítulo 68), combinándose primero con ácido oxalacético para formar ácido cítrico, que luego se degrada en dióxido de carbono y átomos de hidrógeno. Posteriormente, el hidrógeno es oxidado por el *sistema oxidativo quimiosmótico de las mitocondrias*, que también se explicó en Capítulo 68. La reacción neta en el ciclo del ácido cítrico para cada molécula de acetil-CoA es la siguiente:



Por tanto, después de la degradación inicial de los ácidos grasos a acetil-CoA, su degradación final es precisamente la misma que la de la acetil-CoA formada a partir del ácido pirúvico durante el metabolismo de la glucosa. Los átomos de hidrógeno adicionales también son oxidados por el mismo *sistema oxidativo quimiosmótico de las mitocondrias* que se utiliza en la oxidación de carbohidratos, liberando grandes cantidades de trifosfato de adenosina (ATP).

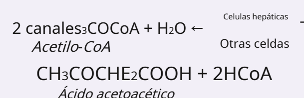
Se forman grandes cantidades de ATP por oxidación de Ácidos grasos. Nota en **Figura 69-3.** que los cuatro átomos de hidrógeno separados liberados cada vez que una molécula de acetil-CoA se separa de la cadena de ácidos grasos se liberan en las formas dinucleótido de flavina adenina reducida ($FADH_2$), dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADH) y H^+. Allí-

Por lo tanto, por cada molécula de ácido graso esteárico que se divide para formar 9 moléculas de acetil-CoA, se eliminan 32 átomos de hidrógeno adicionales. Además, por cada una de las 9 moléculas de acetil-CoA que posteriormente se degradan por el ciclo del ácido cítrico, se eliminan 8 átomos de hidrógeno más, lo que genera otros 72 átomos de hidrógeno. Por tanto, la degradación de cada molécula de ácido esteárico libera finalmente un total de 104 átomos de hidrógeno. De este grupo, 34 son eliminados de los ácidos grasos degradantes por las flavoproteínas y 70 son eliminados por el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+) como NADH y H^+. Estos

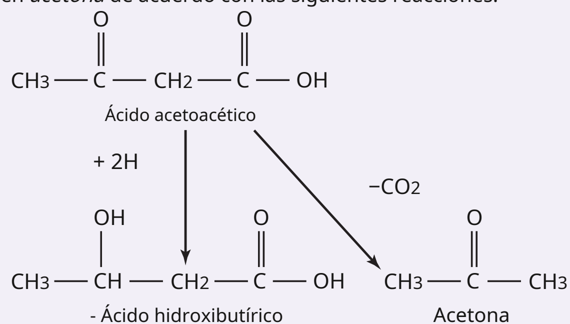
dos grupos de átomos de hidrógeno se oxidan en las mitocondrias, como se analiza en Capítulo 68, pero ingresan al sistema oxidativo en diferentes puntos. Por lo tanto, se sintetiza 1 molécula de ATP para cada uno de los 34 hidrógenos de flavoproteína, y se sintetizan 1,5 moléculas de ATP para cada uno de los 70 NADH y H^+ hidrógenos. Esto hace 34 más 105, o un total de 139 moléculas de ATP formadas por la oxidación del hidrógeno derivado de cada molécula de ácido esteárico. Otras 9 moléculas de ATP se forman en el propio ciclo del ácido cítrico (separado del ATP liberado por la oxidación del hidrógeno), 1 por cada una de las nueve acetil-CoAmoléculas metabolizadas. Por tanto, se forman un total de 148 moléculas de ATP durante la oxidación completa de 1 molécula de ácido esteárico. Sin embargo, 2 enlaces de alta energía se consumen en la combinación inicial de CoA con la molécula de ácido esteárico, haciendo un *ganancia neta* de 146 moléculas de ATP.

Formación de ácido acetoacético en el hígado y su transporte en la sangre

Una gran parte de la degradación inicial de los ácidos grasos se produce en el hígado, especialmente cuando se utilizan grandes cantidades de lípidos para obtener energía. Sin embargo, el hígado usa solo una pequeña proporción de los ácidos grasos para sus propios procesos metabólicos intrínsecos. En cambio, cuando las cadenas de ácidos grasos se han dividido en acetil-CoA, dos moléculas de acetil-CoA se condensan para formar una molécula de ácido acetoacético, que luego se transporta en la sangre a las otras células de todo el cuerpo, donde se utiliza para energía. Ocurren los siguientes procesos químicos:



Parte del ácido acetoacético también se convierte en *β-ácido hidroxibutírico*, y cantidades diminutas se convierten en *acetona* de acuerdo con las siguientes reacciones:



El ácido acetoacético, el ácido β-hidroxibutírico y la acetona se difunden libremente a través de las membranas de las células hepáticas y son transportados por la sangre a los tejidos periféricos. Aquí nuevamente se difunden hacia las células, donde ocurren reacciones inversas y se forman moléculas de acetil-CoA. Estas moléculas, a su vez, entran en el ciclo del ácido cítrico y se oxidan para obtener energía, como ya se explicó.

Normalmente, el ácido acetoacético y el ácido β-hidroxibutírico que ingresan a la sangre se transportan tan rápidamente a los tejidos que su concentración combinada en el plasma rara vez se eleva por encima de 3 mg / dl. Sin embargo, a pesar de este pequeño *concentración* en la sangre, grande *cantidades* son realmente transportados, como también es cierto para el transporte de ácidos grasos libres. El rápido transporte de estas dos sustancias se debe a su alta solubilidad en las membranas de las células diana, lo que permite una difusión casi instantánea en las células.

Cetosis en el hambre, la diabetes y otras enfermedades. En ocasiones, las concentraciones de ácido acetoacético, ácido β-hidroxibutírico y acetona se elevan a niveles muchas veces superiores a los normales en la sangre y los líquidos intersticiales; esta condición se llama*cetosis* porque el ácido acetoacético es un cetoácido. Los tres compuestos se llaman*cuerpos cetónicos*. La cetosis ocurre especialmente como consecuencia de la inanición, en personas con diabetes mellitus y, a veces, incluso cuando la dieta de una persona está compuesta casi en su totalidad por grasas. En todos estos estados, esencialmente no se metabolizan carbohidratos: en la inanición y con una dieta alta en grasas porque los carbohidratos no están disponibles, y en la diabetes porque la insulina no está disponible para causar el transporte de glucosa a las células.

Cuando los carbohidratos no se utilizan como energía, casi toda la energía del cuerpo debe provenir del metabolismo de las grasas. Más adelante en el capítulo veremos que la falta de disponibilidad de carbohidratos aumenta automáticamente la tasa de eliminación de ácidos grasos de los tejidos adiposos. Además, varios factores hormonales, como el aumento de la secreción de glucocorticoides por la corteza suprarrenal, el aumento de la secreción de glucagón por el páncreas y la disminución de la secreción de insulina por el páncreas, mejoran aún más la eliminación de ácidos grasos de los tejidos grasos. Como resultado, grandes cantidades de ácidos grasos están disponibles (1) para las células del tejido periférico para ser utilizados como energía y (2) para las células del hígado, donde gran parte del ácido graso se convierte en cuerpos cetónicos.

Los cuerpos cetónicos salen del hígado para ser transportados a las células. Por varias razones, las células están limitadas en la cantidad de cuerpos cetónicos que pueden oxidarse. La razón más importante de esta limitación es que uno de los productos del metabolismo de los carbohidratos es el *oxaloacetato* que se requiere para unirse con acetil-CoA antes de que pueda procesarse en el ciclo del ácido cítrico. Por lo tanto, la deficiencia de oxalacetato derivado de carbohidratos limita la entrada de acetil-CoA en el ciclo del ácido cítrico, y cuando se produce una efusión simultánea de grandes cantidades de ácido acetoacético y otros cuerpos cetónicos del hígado, las concentraciones sanguíneas de ácido acetoacético y β- El ácido hidroxibutírico a veces aumenta hasta 20 veces lo normal, lo que conduce a una acidosis extrema, como se explica enCapítulo 31.

La acetona que se forma durante la cetosis es una sustancia volátil, parte de la cual se expulsa en pequeñas cantidades en el aire expirado de los pulmones, lo que le da al aliento un olor a acetona que se usa con frecuencia para diagnosticar la cetosis.

Adaptación a una dieta alta en grasas. Al cambiar lentamente desde una dieta con carbohidratos hasta una dieta casi totalmente de grasas, el cuerpo de una persona se adapta para usar mucho más ácido acetoacético de lo habitual y, en este caso, la cetosis normalmente no ocurre. Por ejemplo, en los inuit (esquimales), que a veces viven principalmente de una dieta rica en grasas, la cetosis no se desarrolla. Sin duda, varios factores, ninguno de los cuales está claro, aumentan la tasa de metabolismo del ácido acetoacético por parte de las células. Después de algunas semanas, incluso las células del cerebro, que normalmente obtienen casi toda su energía de la glucosa, pueden derivar del 50% al 75% de su energía de las grasas.

Síntesis de triglicéridos a partir de carbohidratos

Siempre que ingresa al cuerpo una mayor cantidad de carbohidratos de la que se puede usar inmediatamente para obtener energía o que se puede almacenar en forma de glucógeno, el exceso se convierte rápidamente en triglicéridos y se almacena de esta forma en el tejido adiposo.

En los seres humanos, la mayor parte de la síntesis de triglicéridos se produce en el hígado, pero también se sintetizan pequeñas cantidades en el tejido adiposo. Los triglicéridos formados en el hígado se transportan principalmente en las VLDL al tejido adiposo, donde se almacenan.

Conversión de acetil-CoA en ácidos grasos. El primero El paso en la síntesis de triglicéridos es la conversión de carbohidratos en acetil-CoA. Como se explica enCapítulo 68, esta conversión se produce durante la degradación normal de la glucosa por parte del sistema glucolítico. Debido a que los ácidos grasos son en realidad grandes polímeros de ácido acético, es fácil comprender cómo la acetil-CoA se puede convertir en ácidos grasos. Sin embargo, la síntesis de ácidos grasos a partir de acetil-CoA no se logra simplemente invirtiendo la degradación oxidativa descrita anteriormente. En cambio, esto ocurre mediante el proceso de dos pasos que se muestra en**Figura 69-4.**, utilizando *malonil-CoA* y fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADPH) como los principales intermedios en el proceso de polimerización.

Combinación de ácidos grasos con α-glicerofosfato para formar triglicéridos

Una vez que las cadenas de ácidos grasos sintetizados han crecido para contener de 14 a 18 átomos de carbono, se unen al glicerol para formar triglicéridos. Las enzimas que causan esta conversión son altamente específicas para los ácidos grasos, con longitudes de cadena de 14 átomos de carbono o más, un factor que controla la calidad física de los triglicéridos almacenados en el cuerpo.

Como se muestra en **Figura 69-5.**, la porción de glicerol de triglicéridos erides es proporcionado por α-glicerofosfato, que es otro producto derivado del esquema glucolítico de degradación de la glucosa. Este mecanismo se analiza enCapítulo 68.

Eficiencia de la conversión de carbohidratos en grasa. Dur-Durante la síntesis de triglicéridos, sólo alrededor del 15% de la energía original de la glucosa se pierde en forma de calor; el 85% restante se transfiere a los triglicéridos almacenados.

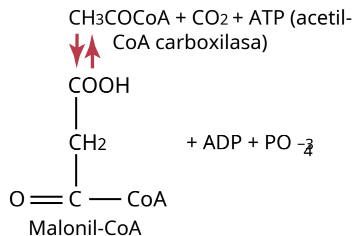
Importancia de la síntesis y el almacenamiento de grasas. Síntesis de grasas de los carbohidratos es especialmente importante por dos razones:

1. La capacidad de las diferentes células del cuerpo para almacenar carbohidratos en forma de glucógeno es generalmente escasa; se puede almacenar un máximo de sólo unos pocos cientos de gramos de glucógeno en el hígado, los músculos esqueléticos y todos los demás tejidos del cuerpo juntos. Por el contrario, se pueden almacenar muchos kilogramos de grasa en el tejido adiposo. Por lo tanto, la síntesis de grasas proporciona un medio por el cual la energía del exceso de carbohidratos (y proteínas) ingeridos puede almacenarse para su uso posterior. De hecho, la persona promedio tiene casi 150 veces más energía almacenada en forma de grasa que almacenada en forma de carbohidratos.
2. Cada gramo de grasa contiene casi dos veces y media las calorías de energía contenidas en cada gramo de glucógeno. Por lo tanto, para un aumento de peso dado, una persona puede almacenar varias veces más energía en forma de grasa que en forma de carbohidrato, lo cual es sumamente importante cuando un animal debe tener una gran movilidad para sobrevivir.

No sintetizar grasas de carbohidratos en el

Ausencia de insulina. Cuando no hay suficiente insulina disponible, como ocurre en personas con casos graves de diabetes mellitus, las grasas se sintetizan mal, si es que se sintetizan, por las siguientes razones. Primero, cuando la insulina no está disponible, la glucosa no ingresa a las células grasas y hepáticas de manera satisfactoria, por lo que una pequeña cantidad de acetil-CoA y NADPH necesarios para la síntesis de grasas se puede derivar de la glucosa. En segundo lugar, la falta de glucosa en las células grasas reduce en gran medida la disponibilidad de α-glicerofosfato, lo que también dificulta que los tejidos formen triglicéridos.

Paso 1:



Paso 2:

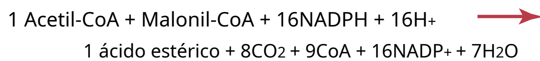


Figura 69-4. Síntesis de ácidos grasos.

Síntesis de triglicéridos a partir de proteínas

Muchos aminoácidos se pueden convertir en acetil-CoA, como se describe en Capítulo 70. Luego, la acetil-CoA se puede sintetizar en triglicéridos. Por lo tanto, cuando las personas tienen más proteínas en sus dietas de las que sus tejidos pueden utilizar como proteínas, una gran parte del exceso se almacena en forma de grasa.

Regulación de la liberación de energía de los triglicéridos

Los carbohidratos se prefieren a las grasas para obtener energía cuando hay un exceso de carbohidratos disponible. Cuando el exceso los carbohidratos están disponibles en el cuerpo, los carbohidratos se usan preferentemente sobre los triglicéridos para obtener energía. Existen varias razones para este efecto de "ahorro de grasa" de los carbohidratos.

Primero, las grasas en las células del tejido adiposo están presentes en dos formas: triglicéridos almacenados y pequeñas cantidades de ácidos grasos libres. Están en constante equilibrio entre sí. Cuando el exceso *α-glicerofosfato* está presente (lo que ocurre cuando hay un exceso de carbohidratos disponible), el exceso de α-glicerofosfato se une a los ácidos grasos libres en forma de triglicéridos almacenados. Como resultado, el equilibrio entre los ácidos grasos libres y los triglicéridos se desplaza hacia los triglicéridos almacenados; en consecuencia, solo se dispone de cantidades mínimas de ácidos grasos para su uso como energía. Debido a que el α-glicerofosfato es un producto importante del metabolismo de la glucosa, la disponibilidad de grandes cantidades de glucosa inhibe automáticamente el uso de ácidos grasos como energía.

En segundo lugar, cuando los carbohidratos están disponibles en exceso, los ácidos grasos se sintetizan más rápidamente de lo que se degradan. Este efecto es causado en parte por las grandes cantidades de acetil-CoA formadas a partir de los carbohidratos y por la baja concentración de ácidos grasos libres en el tejido adiposo, creando así las condiciones apropiadas para la conversión de acetil-CoA en ácidos grasos.

Un efecto aún más importante que promueve la conversión de carbohidratos en grasas es el siguiente: El primer paso, que es el paso limitante, en la síntesis de ácidos grasos es la carboxilación de acetil-CoA para formar malonil-CoA. La velocidad de esta reacción está controlada principalmente por la enzima. *acetil-CoA carboxilasa*, cuya actividad se acelera en presencia de intermedios del ciclo del ácido cítrico. Cuando se utilizan carbohidratos en exceso, estos intermedios aumentan, provocando automáticamente una mayor síntesis de ácidos grasos.

Por lo tanto, un exceso de carbohidratos en la dieta no solo actúa como un ahorrador de grasa, sino que también aumenta las reservas de grasa. De hecho, todo el exceso de carbohidratos que no se usa para generar energía o que se almacena en los pequeños depósitos de glucógeno del cuerpo se convierte en grasa para su almacenamiento.

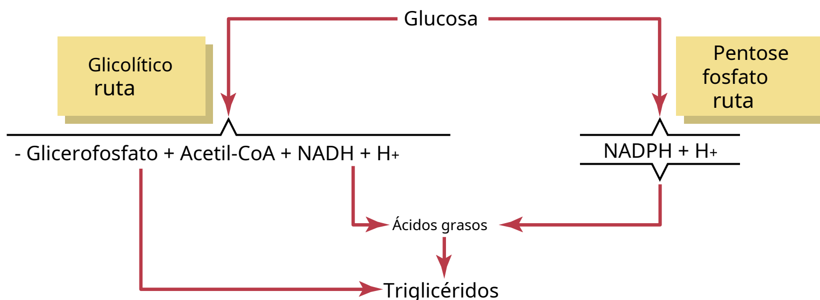


Figura 69-5. Esquema general para la síntesis de triglicéridos a partir de glucosa.

Aceleración de la utilización de grasas para obtener energía en el abdomen. **secuencia de carbohidratos.** Todos los efectos ahorradores de grasa de los carbohidratos se pierden y de hecho se revierten cuando los carbohidratos no están disponibles. El equilibrio cambia en la dirección opuesta y la grasa se moviliza de las células adiposas y se utiliza como energía en lugar de carbohidratos.

También son importantes varios cambios hormonales que tienen lugar para promover la rápida movilización de ácidos grasos del tejido adiposo. Entre los más importantes de estos cambios hormonales se encuentra una marcada disminución de la secreción pancreática de insulina causada por la ausencia de carbohidratos. Esta disminución de la insulina no solo reduce la tasa de utilización de glucosa por los tejidos, sino que también disminuye el almacenamiento de grasa, lo que cambia aún más el equilibrio a favor del metabolismo de las grasas en lugar de los carbohidratos.

Regulación hormonal de la utilización de grasas. Al menos siete de las hormonas secretadas por las glándulas endocrinas tienen efectos significativos sobre la utilización de grasas. Algunos efectos hormonales importantes sobre el metabolismo de las grasas, además de *falta de insulina*, se indican aquí.

Probablemente el aumento más dramático que se produce en la utilización de grasas es el observado durante el ejercicio intenso. Este aumento se debe casi en su totalidad a la liberación de *epinefrina* y *norepinefrina* por la médula suprarrenal durante el ejercicio, como resultado de la estimulación simpática. Estas dos hormonas se activan directamente *lipasa de triglicérido sensible a hormonas*, que está presente en abundancia en las células grasas, y esta activación provoca una rápida descomposición de los triglicéridos y la movilización de los ácidos grasos. A veces, la concentración de ácidos grasos libres en la sangre de una persona que hace ejercicio aumenta hasta ocho veces y, en consecuencia, aumenta el uso de estos ácidos grasos por parte de los músculos para obtener energía. Otros tipos de estrés que activan el sistema nervioso simpático también pueden aumentar la movilización y utilización de ácidos grasos de manera similar.

El estrés también causa grandes cantidades de *hormona adrenocorticotrópica* (ACTH) para ser liberada por la glándula pituitaria anterior, lo que hace que la corteza suprarrenal secrete cantidades adicionales de *glucocorticoides*. Tanto la ACTH como los glucocorticoides activan la misma lipasa de triglicéridos sensible a hormonas que la activada por epinefrina y norepinefrina o una lipasa similar. Cuando la ACTH y los glucocorticoides se secretan en cantidades excesivas durante períodos prolongados, como ocurre en la afección endocrina denominada *Síndrome de Cushing*, las grasas se movilizan con frecuencia en tal grado que se produce cetosis. Entonces se dice que la ACTH y los glucocorticoides tienen una *efecto cetogénico. Hormona de crecimiento* tiene un efecto similar pero más débil que el de la ACTH y los glucocorticoides en la activación de la lipasa sensible a hormonas. Por lo tanto, la hormona del crecimiento también puede tener un efecto cetogénico leve.

Hormona tiroidea indirectamente provoca una rápida movilización de grasa al aumentar la tasa global de metabolismo energético en todas las células del cuerpo bajo la influencia de esta hormona. La reducción resultante de acetil-CoA y otros intermediarios del metabolismo de grasas y carbohidratos en las células es un estímulo para la movilización de grasas.

Los efectos de las diferentes hormonas sobre el metabolismo se analizan con más detalle en los capítulos que tratan de cada hormona.

Obesidad: depósito excesivo de grasa

La obesidad se analiza en Capítulo 72 en relación con el equilibrio dietético, pero brevemente, es causado por la ingestión de mayores cantidades de alimentos de los que el cuerpo puede utilizar para obtener energía. El exceso de comida, ya sean grasas, carbohidratos o proteínas, es luego se almacena casi en su totalidad como grasa en el tejido adiposo, para ser utilizada más tarde como energía. La capacidad de los seres humanos para almacenar el exceso de energía en el tejido adiposo es tremenda, y algunas personas alcanzan un peso corporal superior a los 500 kilogramos (1100 libras), principalmente como resultado de la acumulación de grasa.

Se han encontrado varias cepas de roedores en las que *obesidad hereditaria* ocurre. En al menos una de estas cepas, la obesidad es causada por la movilización ineficaz de la grasa del tejido adiposo por la lipasa tisular, mientras que la síntesis y el almacenamiento de grasa continúan normalmente. Este proceso unidireccional provoca un aumento progresivo de las reservas de grasa, lo que da como resultado una obesidad grave. Múltiples factores genéticos que influyen en los centros o vías de alimentación del cerebro que controlan el gasto de energía o que alteran el almacenamiento de energía también pueden causar obesidad hereditaria en los seres humanos. Sin embargo, las causas monogénicas (de un solo gen) de la obesidad humana son raras, como se analiza en Capítulo 72.

Fosfolípidos y colesterol

Fosfolípidos

Los principales tipos de fosfolípidos corporales son *lecitinas, cefalinas*, y *esfingomielina;* sus fórmulas químicas típicas se muestran en **Figura 69-6.**. Los fosfolípidos siempre contienen uno

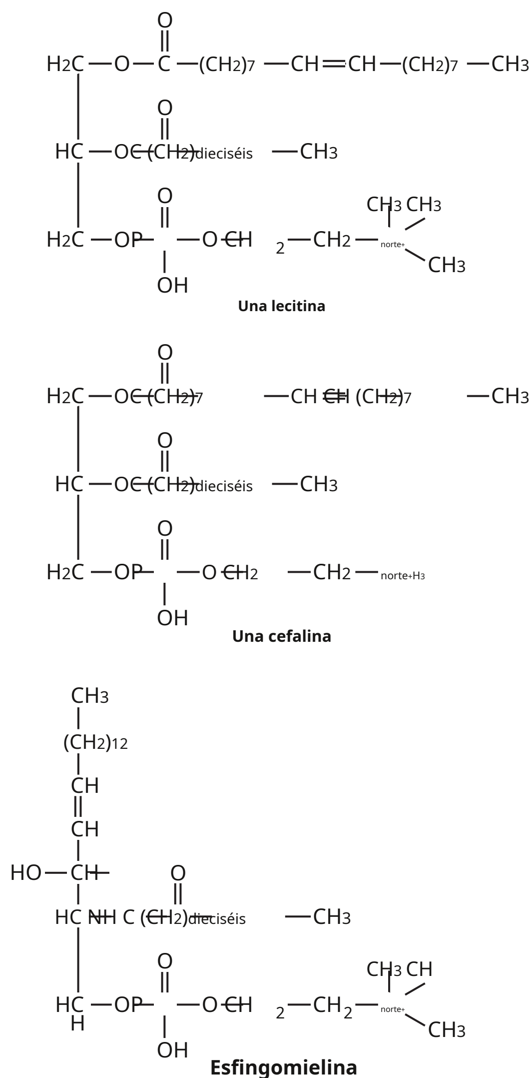


Figura 69-6. Fosfolípidos típicos.

o más moléculas de ácido graso y un radical de ácido fosfórico, y normalmente contienen una base nitrogenada. Aunque las estructuras químicas de los fosfolípidos son algo variantes, sus propiedades físicas son similares porque todos son liposolubles, se transportan en lipoproteínas y se utilizan en todo el cuerpo para diversos fines estructurales, como en las membranas celulares y las membranas intracelulares.

Formación de fosfolípidos. Los fosfolípidos son sin-de tamaño en prácticamente todas las células del cuerpo, aunque ciertas células tienen una capacidad especial para formar grandes cantidades de ellas. Probablemente el 90% de los fosfolípidos se forman en las células del hígado; Las células epiteliales intestinales también forman cantidades sustanciales durante la absorción de lípidos del intestino.

La tasa de formación de fosfolípidos se rige en cierta medida por los factores habituales que controlan la tasa general de metabolismo de las grasas porque, cuando los triglicéridos se depositan en el hígado, aumenta la tasa de formación de fosfolípidos. Además, se necesitan sustancias químicas específicas para la formación de algunos fosfolípidos. Por ejemplo,*colina*, ya sea obtenida en la dieta o sintetizada en el cuerpo, es necesaria para la formación de lecitina, porque la colina es la base nitrogenada de la molécula de lecitina. Además, *inositol* es necesario para la formación de algunas cefalinas.

Usos específicos de los fosfolípidos. Los fosfolípidos tienen varios funciones generales, incluidas las siguientes:

1. Los fosfolípidos son un componente importante de las lipoproteínas en la sangre y son esenciales para la formación y función de la mayoría de estas lipoproteínas; en ausencia de fosfolípidos, pueden ocurrir anomalías graves en el transporte de colesterol y otros lípidos.
2. La tromboplastina, necesaria para iniciar el proceso de coagulación, está compuesta principalmente por una de las cefalinas.
3. Hay grandes cantidades de esfingomielina en el sistema nervioso; esta sustancia actúa como aislante eléctrico en la vaina de mielina alrededor de las fibras nerviosas.
4. Los fosfolípidos son donantes de radicales fosfato cuando estos radicales son necesarios para diferentes reacciones químicas en los tejidos.
5. Una de las funciones más importantes de los fosfolípidos es la participación en la formación de elementos estructurales, principalmente membranas, en células de todo el cuerpo, como se analiza en la siguiente sección de este capítulo en relación con una función similar del colesterol.

Colesterol

Colesterol, cuya fórmula se muestra en **Figura 69-7.**, está presente en la dieta normal y puede absorberse lentamente desde el tracto gastrointestinal hacia la linfa intestinal. Es altamente soluble en grasa pero solo ligeramente soluble en agua. Específicamente es capaz de formar ésteres con ácidos grasos.

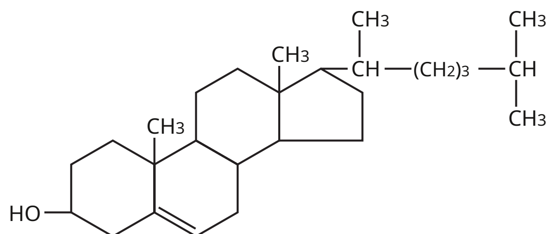


Figura 69-7. Colesterol.

De hecho, aproximadamente el 70% del colesterol de las lipoproteínas del plasma se encuentra en forma de ésteres de colesterol.

Formación de colesterol. Además del colesterol que se absorbe cada día en el tracto gastrointestinal, que se llama *colesterol exógeno*, se forma una cantidad aún mayor en las células del cuerpo, llamada *colesterol endógeno*. Esencialmente todo el colesterol endógeno que circula en las lipoproteínas del plasma está formado por el hígado, pero todas las demás células del cuerpo forman al menos algo de colesterol, lo cual es consistente con el hecho de que muchas de las estructuras membranosas de todas las células están compuestas parcialmente. de esta sustancia.

La estructura básica del colesterol es un núcleo de esterol, que se sintetiza completamente a partir de múltiples moléculas de acetil-CoA. A su vez, el núcleo de esteroles puede ser modificado por varias cadenas laterales para formar (1) colesterol; (2) ácido cólico, que es la base de los ácidos biliares que se forman en el hígado; y (3) muchas hormonas esteroides importantes secretadas por la corteza suprarrenal, los ovarios y los testículos (estas hormonas se describen en capítulos posteriores).

Factores que afectan la concentración de colesterol en plasma: control por retroalimentación del colesterol corporal. Entre los importantes Los factores importantes que afectan la concentración plasmática de colesterol son los siguientes:

1. Un aumento en la *cantidad de colesterol ingerida cada día* puede aumentar ligeramente la concentración plasmática. Sin embargo, cuando se ingiere colesterol, la concentración creciente de colesterol inhibe la enzima más esencial para la síntesis endógena de colesterol, la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa, lo que proporciona un sistema de control de retroalimentación intrínseco para prevenir un aumento excesivo de la concentración de colesterol plasmático. Como resultado, la concentración de colesterol plasmático *generalmente* no se modifica hacia arriba o hacia abajo más de ± 15% al alterar la cantidad de colesterol en la dieta, aunque la respuesta de los individuos difiere notablemente.
2. Una dieta *alto en grasas saturadas* aumenta la concentración de colesterol en sangre entre un 15% y un 25%, especialmente cuando esta dieta se asocia con aumento de peso excesivo y obesidad. Este aumento del colesterol en sangre es el resultado de un mayor depósito de grasa en el hígado, que luego proporciona mayores cantidades de acetil-CoA en las células del hígado para la producción de colesterol. Por lo tanto, para disminuir la concentración de colesterol en sangre, es incluso más importante mantener un peso corporal normal y una dieta baja en grasas saturadas que mantener una dieta baja en colesterol.
3. Ingestión de grasas que contienen *ácidos grasos insaturados* generalmente deprime la concentración de colesterol en sangre de leve a moderada. Se desconoce el mecanismo de este efecto, a pesar de que esta observación es la base de gran parte de la estrategia dietética actual.
4. *Falta de insulina* o *hormona tiroidea* aumenta la concentración de colesterol en sangre, mientras que el exceso de hormona tiroidea disminuye la concentración. Estos efectos probablemente se deben principalmente a cambios en el grado de activación de enzimas específicas responsables del metabolismo de los lípidos y de la tasa metabólica general.
5. *Desordenes genéticos* del metabolismo del colesterol puede aumentar considerablemente los niveles de colesterol plasmático. Por ejemplo, mutaciones del*Receptor de LDL* impiden que el hígado elimine adecuadamente las LDL ricas en colesterol de

el plasma. Como se comenta más adelante, este fenómeno hace que el hígado produzca cantidades excesivas de colesterol. Mutaciones del gen que codifica*apolipoproteína B*, la parte del LDL que se une al receptor, también causa una producción excesiva de colesterol en el hígado.

Usos específicos del colesterol en el cuerpo. Por mucho el mejor El uso abundante no membranoso de colesterol en el cuerpo consiste en formar ácido cólico en el hígado. Hasta el 80% del colesterol se convierte en ácido cólico. Como se explica enCapítulo 71, el ácido cólico se conjuga con otras sustancias para formar sales biliares, que promueven la digestión y absorción de grasas.

Una pequeña cantidad de colesterol es utilizada por (1) las glándulas suprarrenales para formar *hormonas adrenocorticales*, (2) los ovarios para formar *progesterona* y *estrógeno*, y (3) los testículos para formar *testosterona*. Estas glándulas también pueden sintetizar sus propios esteroles y luego formar hormonas a partir de ellos, como se explica en los capítulos sobre endocrinología.

Se precipita una gran cantidad de colesterol en la córnea de la piel. Este colesterol, junto con otros lípidos, hace que la piel sea muy resistente a la absorción de sustancias solubles en agua y a la acción de muchos agentes químicos porque el colesterol y los demás lípidos de la piel son muy inertes a los ácidos y a muchos disolventes que de otro modo podrían penetrar fácilmente. el cuerpo. Además, estas sustancias lipídicas ayudan a prevenir la evaporación del agua de la piel; sin esta protección, la cantidad de evaporación puede ser de 5 a 10 litros por día (como ocurre en pacientes con quemaduras que han perdido la piel) en lugar de los habituales 300 a 400 mililitros.

Funciones estructurales celulares de los fosfolípidos y el colesterol, especialmente para las membranas. El anterior Los usos mencionados de los fosfolípidos y el colesterol son de menor importancia en comparación con su función de formar estructuras especializadas, principalmente membranas, en todas las células del cuerpo. EnCapitulo 2, se señaló que están presentes grandes cantidades de fosfolípidos y colesterol tanto en la membrana celular como en las membranas de los orgánulos internos de todas las células. También se sabe que el*proporción* de colesterol de membrana a fosfolípidos es especialmente importante para determinar la fluidez de las membranas celulares.

Para que se formen membranas, deben estar disponibles sustancias que no sean solubles en agua. En general, las únicas sustancias del cuerpo que no son solubles en agua (además de las sustancias inorgánicas de los huesos) son los lípidos y algunas proteínas. Por lo tanto, la integridad física de las células en todas partes del cuerpo se basa principalmente en los fosfolípidos, el colesterol y ciertas proteínas insolubles. Las cargas polares de los fosfolípidos también reducen la tensión interfacial entre las membranas celulares y los fluidos circundantes.

Otro hecho que indica la importancia de los fosfolípidos y el colesterol para la formación de elementos estructurales de las células son las lentas tasas de recambio de estas sustancias en la mayoría de los tejidos no hepáticos, índices de recambio medidos en meses o años. Por ejemplo, su función en las células cerebrales para proporcionar procesos de memoria está relacionada principalmente con sus propiedades físicas indestructibles.

Aterosclerosis

Aterosclerosis es una enfermedad de las arterias grandes e intermediadas en la que las lesiones grasas llamadas *placas de ateroma* se desarrollan en las superficies internas de las paredes arteriales.

Arteriosclerosis, por el contrario, es un término general que se refiere a los vasos sanguíneos engrosados y endurecidos de todos los tamaños.

Una anomalía que se puede medir muy temprano en los vasos sanguíneos que luego se vuelven ateroscleróticos es *daño al endotelio vascular*. Este daño, a su vez, aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y disminuye su capacidad para liberar óxido nítrico y otras sustancias que ayudan a prevenir la adhesión de macromoléculas, plaquetas y monocitos al endotelio. Después de que ocurre el daño al endotelio vascular, los monocitos y lípidos circulantes (principalmente LDL) comienzan a acumularse en el sitio de la lesión (**Figura 69-8.*A***). Los monocitos atraviesan el endotelio, entran en el*intima* de la pared del vaso, y diferenciarse para convertirse en *macrófagos*, que luego ingieren y oxidan las lipoproteínas acumuladas, dando a los macrófagos una apariencia espumosa. Estas*células de espuma de macrófagos* luego se agregan en el vaso sanguíneo y forman un visible *racha grasa*. Con el tiempo, las vetas grasas se agrandan y se fusionan, y los tejidos de músculo liso y fibroso circundantes proliferan para formar placas cada vez más grandes (ver**Figura 69-8.*B***). Además, los macrófagos liberan sustancias que causan*inflamación*

y mayor proliferación de músculo liso y tejido fibroso en las superficies internas de la pared arterial. Los depósitos de lípidos más la proliferación celular pueden volverse tan grandes que la placa sobresale en el lumen de la arteria y reduce en gran medida el flujo sanguíneo, a veces ocluyendo completamente el vaso. Incluso sin oclusión, los fibroblastos de la placa eventualmente depositan grandes cantidades de tejido conectivo denso; *esclerosis (fibrosis)* se vuelve tan grande que las arterias se vuelven rígidas. Aún más tarde, las sales de calcio a menudo se precipitan con el colesterol y otros lípidos de las placas, lo que lleva a calcificaciones óseas duras que pueden hacer que las arterias se vuelvan rígidas. Ambas etapas posteriores de la enfermedad se denominan "endurecimiento de las arterias".

Las arterias ateroscleróticas pierden la mayor parte de su distensibilidad y, debido a las áreas degenerativas en sus paredes, se rompen fácilmente. Además, donde las placas sobresalen hacia la sangre que fluye, sus superficies rugosas pueden causar la formación de coágulos de sangre, con la formación de trombos o émbolos resultantes (verCapítulo 37), lo que provoca un bloqueo repentino de todo el flujo sanguíneo en la arteria. Casi la mitad de todas las muertes en Estados Unidos y Europa se deben a enfermedades vasculares. Aproximadamente dos tercios de estas muertes son causadas por trombosis de una o más arterias coronarias. El tercio restante es causado por trombosis o hemorragia de vasos en otros órganos del cuerpo, especialmente en el cerebro (que causa accidentes cerebrovasculares), pero también en los riñones, hígado, tracto gastrointestinal, extremidades, etc.

Funciones del colesterol y las lipoproteínas en la aterosclerosis

Aumento de las lipoproteínas de baja densidad. Un factor importante La causa de la aterosclerosis es una alta concentración plasmática de colesterol en forma de LDL. La concentración plasmática de estas LDL de colesterol alto aumenta por varios factores, especialmente por el consumo de grasas altamente saturadas en la dieta diaria, la obesidad y la inactividad física. En mucho menor grado, comer colesterol en exceso también puede elevar los niveles plasmáticos de LDL.

Hipercolesterolemia familiar. En el 80% al 90% de los pacientes con *hipercolesterolemia familiar*, la persona hereda genes defectuosos para la formación de receptores de LDL en las superficies de las membranas de las células del cuerpo. En ausencia de estos receptores, el hígado no puede absorber ni IDL ni LDL. Sin esta absorción, la maquinaria del colesterol de las células del hígado se dispara y produce nuevo colesterol;

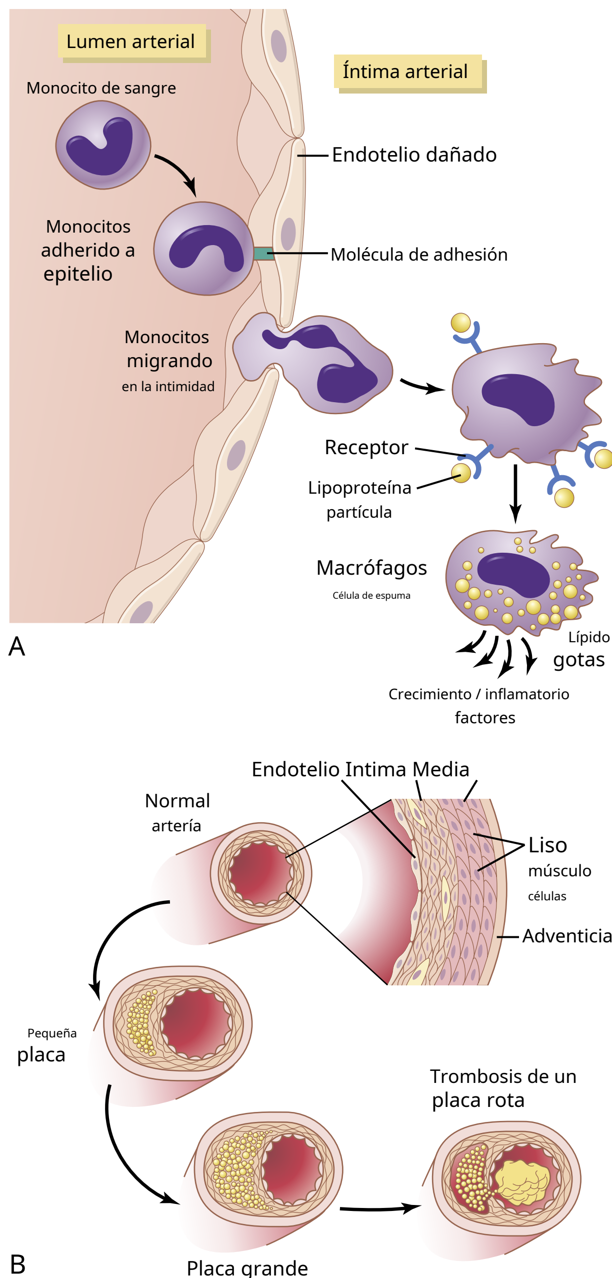


Figura 69-8. Desarrollo de placa aterosclerótica. **A,** Fijación de un monocito a una molécula de adhesión en una célula endotelial dañada de una arteria. El monocito luego migra a través del endotelio hacia la capa íntima de la pared arterial y se transforma en un macrófago. Luego, el macrófago ingiere y oxida las moléculas de lipoproteínas, convirtiéndose en una célula espumosa de macrófagos. Las células espumosas liberan sustancias que provocan inflamación y crecimiento de la capa íntima.
B, La acumulación adicional de macrófagos y el crecimiento de la íntima hacen que la placa crezca y acumule lípidos. Eventualmente, la placa puede ocluir el vaso o romperse, haciendo que la sangre en la arteria se coagule y forme un trombo.*(Modificado de Libby P: Inflamación en la aterosclerosis. Nature 420: 868, 2002.)*

ya no responde a la inhibición por retroalimentación de demasiado colesterol plasmático. Como resultado, la cantidad de VLDL liberadas por el hígado al plasma aumenta enormemente.

Un porcentaje mucho menor (~2%) de las personas con hipercolesterolemia familiar tienen ganancia de función mutaciones del *PCSK9* gen que codifica la enzima *proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9*; esta enzima se une al receptor de LDL e induce un cambio conformacional que conduce a su destrucción, reduciendo así la absorción de LDL por el hígado y otras células y aumentando notablemente el colesterol plasmático. Actualmente se dispone de fármacos que inhiben la PCSK9 para tratar la hipercolesterolemia familiar, aunque todavía son muy caros y no se utilizan ampliamente.

Los pacientes con hipercolesterolemia familiar en toda regla pueden tener concentraciones de colesterol en sangre de 600 a 1000 mg / dl, niveles que son de cuatro a seis veces los normales. Si no se trata, muchas de estas personas mueren antes de los 30 años debido a un infarto de miocardio u otras secuelas del bloqueo aterosclerótico de los vasos sanguíneos de todo el cuerpo.

La hipercolesterolemia familiar heterocigótica es relativamente común y ocurre en aproximadamente 1 de cada 500 personas. La forma más grave de este trastorno causado por mutaciones homocigotas es mucho más rara, y ocurre en solo uno de cada millón de nacimientos en promedio.

Papel de las lipoproteínas de alta densidad en la prevención Aterosclerosis. Se sabe mucho menos sobre la función de las HDL en comparación con la de las LDL. Se cree que las HDL realmente pueden absorber los cristales de colesterol que comienzan a depositarse en las paredes arteriales. Los experimentos con animales también sugieren que las HDL pueden tener otras acciones que protegen contra la aterosclerosis, como la inhibición del estrés oxidativo y la prevención de la inflamación en los vasos sanguíneos. Si estos mecanismos son verdaderos o no, los estudios epidemiológicos indican que cuando una persona tiene una alta *proporción* de lipoproteínas de alta densidad a baja densidad, la probabilidad de desarrollar aterosclerosis se reduce en gran medida. Sin embargo, los estudios clínicos con fármacos que aumentan los niveles de HDL no han logrado demostrar una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular. Estos resultados discrepantes indican la necesidad de realizar más investigaciones sobre los mecanismos básicos por los que las HDL pueden influir en la aterosclerosis.

Otros factores de riesgo importantes de aterosclerosis

En algunas personas con niveles perfectamente normales de colesterol y lipoproteínas, aún se desarrolla aterosclerosis. Algunos de los factores que se sabe que predisponen a la aterosclerosis son (1) *la inactividad física* y *obesidad*, (2) *diabetes mellitus*, (3) *hipertensión*, (4) *hiperlipidemia* y (5) *fumar cigarrillos*. La

hipertensión, por ejemplo, aumenta el riesgo de enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias al menos dos veces. Asimismo, las personas con diabetes mellitus tienen, en promedio, más del doble de riesgo de desarrollar enfermedad de las arterias coronarias. Cuando la hipertensión y la diabetes mellitus ocurren juntas, el riesgo de enfermedad de las arterias coronarias aumenta en más de ocho veces. Cuando hay hipertensión, diabetes mellitus e hiperlipidemia, el riesgo de enfermedad arterial coronaria aterosclerótica aumenta casi 20 veces, lo que sugiere que estos factores interactúan de manera sinérgica para aumentar el riesgo de desarrollar aterosclerosis. En muchos pacientes con sobrepeso y obesidad, estos tres factores de riesgo ocurren juntos, lo que aumenta enormemente el riesgo de aterosclerosis, que a su vez puede provocar un ataque cardíaco, un derrame cerebral y una enfermedad renal.

En la edad adulta temprana y media, los hombres tienen más probabilidades de desarrollar aterosclerosis que las mujeres de edad similar, lo que sugiere que las hormonas sexuales masculinas pueden ser aterogénicas o, por el contrario, que las hormonas sexuales femeninas pueden ser protectoras.

Algunos de estos factores causan aterosclerosis al aumentar la concentración de LDL en el plasma. Otros, como la hipertensión, provocan aterosclerosis al dañar el endotelio vascular y otros cambios en los tejidos vasculares que predisponen al depósito de colesterol.

Para aumentar la complejidad de la aterosclerosis, los estudios experimentales sugieren que *niveles excesivos de hierro en sangre* puede provocar aterosclerosis, quizás al formar radicales libres en la sangre que dañan las paredes de los vasos. Aproximadamente una cuarta parte de todas las personas tienen un tipo especial de LDL llamado lipoproteína (a), que contiene una proteína adicional, *apolipoproteína (a)*, que casi duplica la incidencia de aterosclerosis. Los mecanismos precisos de estos efectos aterogénicos aún no se han descubierto.

Prevención de la aterosclerosis

Las medidas más importantes para protegerse contra el desarrollo de la aterosclerosis y su progresión a una enfermedad vascular grave son (1) mantener un peso saludable, hacer actividad física y llevar una dieta que contenga principalmente grasas insaturadas con un contenido bajo de colesterol; (2) prevenir la hipertensión manteniendo una dieta saludable y haciendo actividad física, o controlando eficazmente la presión arterial con medicamentos antihipertensivos si se desarrolla hipertensión;
(3) controlar eficazmente la glucosa en sangre con tratamiento con insulina u otros medicamentos si se desarrolla diabetes; y (4) evitar fumar cigarrillos.

Varios tipos de fármacos que reducen los lípidos plasmáticos y el colesterol han demostrado ser valiosos para prevenir la aterosclerosis. La mayor parte del colesterol formado en el hígado se convierte en ácidos biliares y se secreta de esta forma al duodeno; luego, más del 90% de estos mismos ácidos biliares se reabsorbe en el íleon terminal y se utiliza una y otra vez en la bilis. Por lo tanto, cualquier agente que se combine con los ácidos biliares en el tracto gastrointestinal y evite su reabsorción en la circulación puede disminuir la acumulación total de ácidos biliares en la sangre circulante. Como resultado, mucho más del colesterol del hígado se convierte en nuevos ácidos biliares. Por lo tanto, simplemente comiendo*salvado de avena*, que se une a los ácidos biliares y es un componente de muchos cereales para el desayuno, aumenta la proporción de colesterol del hígado que forma nuevos ácidos biliares en lugar de formar nuevas LDL y placas aterogénicas. *Agentes de resina*
También se puede utilizar para unir ácidos biliares en el intestino y aumentar su excreción fecal, reduciendo así la síntesis de colesterol por el hígado.

Otro grupo de drogas llamado *estatinas* inhibe competitivamente *hidroximetilglutaril-coenzima A* (HMG-CoA) *reductasa*, una enzima limitante en la síntesis de colesterol. Esta inhibición disminuye la síntesis de colesterol y aumenta los receptores de LDL en el hígado, causando generalmente un 25% hasta un 50% de reducción de los niveles plasmáticos de LDL. Las estatinas también pueden tener otros efectos beneficiosos que ayuden a prevenir la aterosclerosis, como atenuar la inflamación vascular. Estos medicamentos ahora se usan ampliamente para tratar a pacientes que tienen niveles elevados de colesterol en plasma.

En general, los estudios muestran que por cada disminución de 1 mg / dl en el colesterol LDL en el plasma, hay una disminución de aproximadamente un 2% en la mortalidad por enfermedad cardíaca aterosclerótica. Por lo tanto, las medidas preventivas adecuadas son valiosas para disminuir los ataques cardíacos.

Bibliografía

Abumrad NA, Davidson NO: Papel del intestino en la homeostasis de lípidos. Physiol Rev 92: 1061, 2012.

Alves-Bezerra M, Cohen DE: metabolismo de triglicéridos en el hígado. Compr Physiol 8: 1, 2017.

Diehl AM, Día C: Causa, patogenia y tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica. N Engl J Med 377: 2063, 2017.

Geovanini GR, Libby P: Aterosclerosis e inflamación: descripción general y actualizaciones. Clin Sci (Lond) 132: 1243, 2018.

Ghaben AL, Scherer PE: Adipogénesis y salud metabólica. Nat Rev Mol Cell Biol 20: 242, 2019.

Goldberg IJ, Reue K, Abumrad NA, et al: Descifrando el papel de las gotitas de lípidos en la enfermedad cardiovascular. Circulation 138: 305, 2018. Goldstein JL, Brown MS: Un siglo de colesterol y coronarias: de placas a genes y estatinas. Celda 161: 161, 2015.

Hammarstedt A, Gogg S, Hedjazifar S, Nerstedt A, Smith U: Adipogénesis deteriorada y tejido adiposo disfuncional en la obesidad hipertrófica humana. Physiol Rev 98: 1911, 2018.

Jackson CL: Biogénesis de gotitas de lípidos. Curr Opin Cell Biol. 59:88, 2019.

Libby P: Inflamación en la aterosclerosis. Nature 420: 868, 2002. Mansbach CM 2nd, Siddiqi S: Control de la exportación de quilomicrones desde el intestino. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 310: G659, 2016.

Olzmann JA, Carvalho P: Dynamics and functions of lipid gotitas. Nat Rev Mol Cell Biol 20: 137, 2019.

Petersen MC, Shulman GI: Mecanismos de acción de la insulina y resistencia a la insulina. Physiol Rev 98: 2133, 2018.

Randolph GJ, Miller NE: Transporte linfático de lipoproteínas de alta densidad y quilomicrones. J Clin Invest 124: 929, 2014.

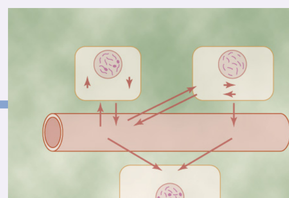
Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP. El futuro en evolución de los inhibidores de PCSK9. J Am Coll Cardiol 72: 314, 2018.

Ray KK, Corral P, Morales E, Nicholls SJ: Terapias farmacológicas de modificación de lípidos para la prevención de la cardiopatía isquémica: opciones actuales y futuras. Lancet 394: 697, 2019.

Scheja L, Heeren J: La función endocrina de los tejidos adiposos en la salud y la enfermedad cardiometabólica. Nat Rev Endocrinol 15: 507, 2019. Smith RL, Soeters MR, Wüst RCI, Houtkooper RH: Flexibilidad metabólica como adaptación a los recursos y requisitos energéticos en la salud y la enfermedad. Endocr Rev 39: 489, 2018.

Tchernof A, Després JP: Fisiopatología de la obesidad visceral humana: una actualización. Physiol Rev 93: 359, 2013.

Zechner R, Madeo F, Kratky D: Lipólisis citosólica y lipofagia: dos caras de la misma moneda. Nat Rev Mol Cell Biol 18: 671, 2017.



CAPÍTULO 7 0

ProteínasMetabolismo

Aproximadamente las tres cuartas partes de los sólidos corporales son proteínas. Estas proteínas incluyen proteínas estructurales, enzimas, nucleoproteínas, proteínas que transportan oxígeno, proteínas del músculo que provocan la contracción muscular y muchos otros tipos que realizan funciones intracelulares y extracelulares específicas en todo el cuerpo.

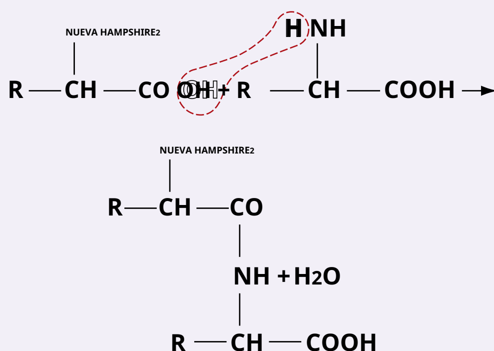
Las propiedades químicas básicas que explican las diversas funciones de las proteínas son tan amplias que constituyen una parte importante de toda la disciplina de la bioquímica. Por esta razón, la discusión actual se limita a algunos aspectos específicos del metabolismo de las proteínas que son importantes como antecedentes para otras discusiones en este texto.

Propiedades básicas de las proteínas

Los aminoácidos son los principales constituyentes de las proteínas

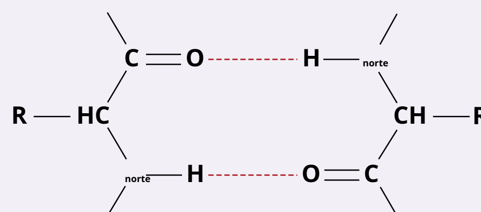
Los principales constituyentes de las proteínas son los aminoácidos. Veinte de estos aminoácidos están presentes en las proteínas corporales en cantidades significativas.**Figura 70-1.**, que muestra las fórmulas químicas de estos 20 aminoácidos, demuestra que todos tienen dos características en común; cada aminoácido tiene un grupo ácido (–COOH) y un átomo de nitrógeno unido a la molécula, generalmente representado por el grupo amino (–NH_2).

Enlaces de péptidos y cadenas de péptidos. El amino ac- Los identificadores de proteínas se agregan en largas cadenas por medio de *enlaces peptídicos*. La naturaleza química de este enlace es demostrado por la siguiente reacción:



Observe en esta reacción que el nitrógeno del radical amino de un aminoácido se une al carbono del radical carboxilo del otro aminoácido. Un ion de hidrógeno se libera del radical amino y se libera un ion hidroxilo del radical carboxilo; estos dos iones se combinan para formar una molécula de agua. Una vez que se ha formado el enlace peptídico, un radical amino y un radical carboxilo todavía se encuentran en los extremos opuestos de la nueva molécula más larga. Cada uno de estos radicales es capaz de combinarse con aminoácidos adicionales para formar un*cadena peptídica*. Algunas moléculas de proteína complicadas tienen muchos miles de aminoácidos combinados mediante enlaces peptídicos, e incluso la molécula de proteína más pequeña suele tener más de 20 aminoácidos combinados mediante enlaces peptídicos. El promedio es de unos 400 aminoácidos.

Otros enlaces en moléculas de proteínas. Algo de proteína Las moléculas están compuestas por varias cadenas de péptidos en lugar de una sola cadena, y estas cadenas están unidas entre sí por otros enlaces, a menudo por *enlaces de hidrógeno* entre los radicales CO y NH de los péptidos, como sigue:



Muchas cadenas de péptidos están enrolladas o dobladas, y las sucesivas espiras o pliegues se mantienen en una espiral apretada o en otras formas mediante enlaces de hidrógeno similares y otras fuerzas.

Transporte y almacenamiento de aminoácidos

Aminoácidos en sangre

La concentración normal de aminoácidos en la sangre está entre 35 y 65 mg / dl, que es un promedio de aproximadamente 2 mg / dl para cada uno de los 20 aminoácidos, aunque algunos están presentes en cantidades mucho mayores que otros. Debido a que los aminoácidos son ácidos relativamente fuertes, existen en la sangre principalmente en estado ionizado, como resultado de la moval de un átomo de hidrógeno del NH_2 radical. En realidad, representan de 2 a 3 miliequivalentes del negativo iones en la sangre. La distribución precisa de los diferentes aminoácidos en la sangre depende en cierta medida de los tipos de proteínas ingeridas, pero las concentraciones de al menos algunos aminoácidos individuales están reguladas por síntesis selectiva en las diferentes células.

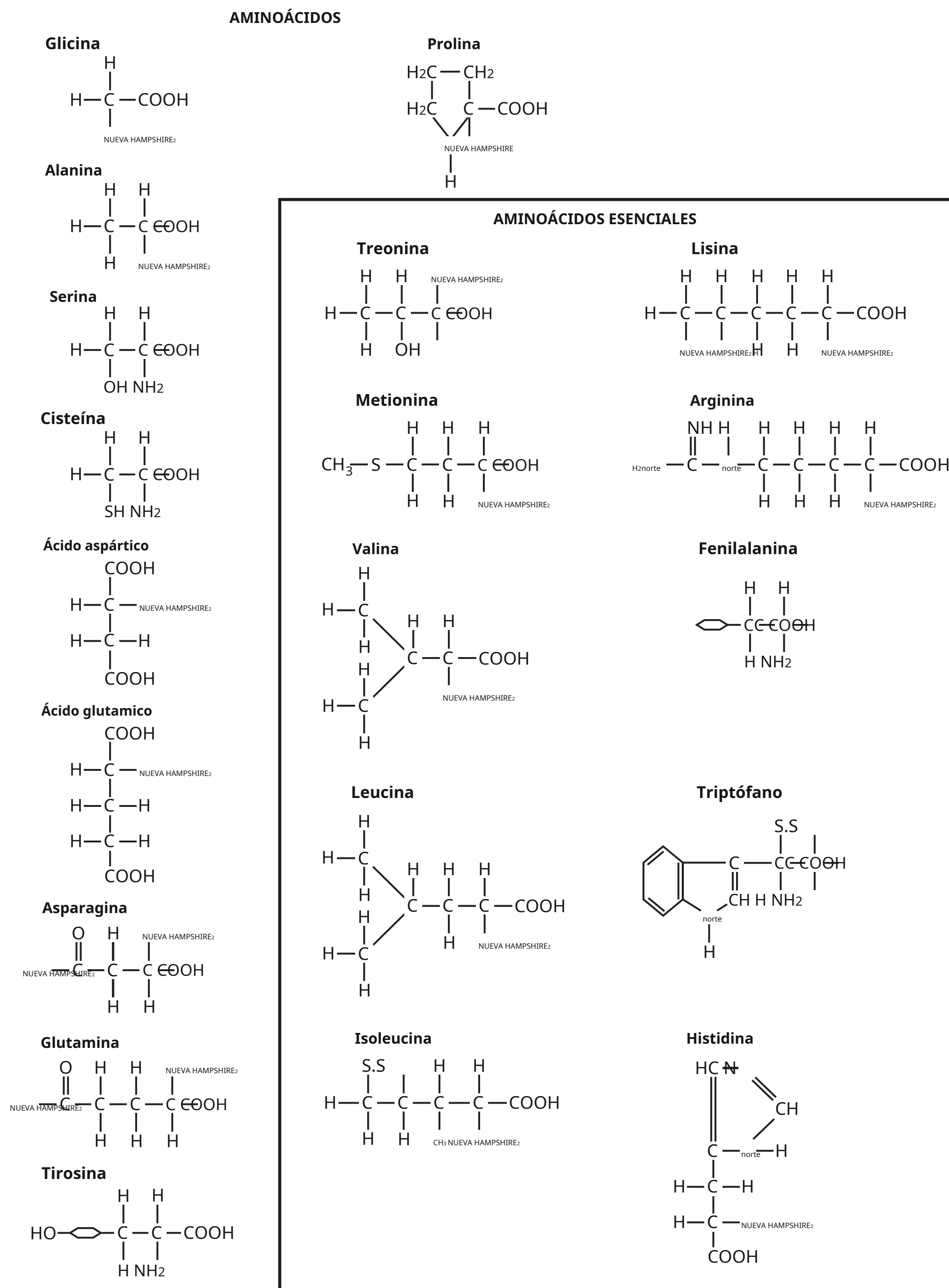


Figura 70-1. Aminoácidos. El 10 *esencial* los aminoácidos no se pueden sintetizar en cantidades suficientes en el cuerpo; estos aminoácidos deben ser obtenido, ya formado, de los alimentos.

Destino de los aminoácidos absorbidos por el aparato digestivo tracto nal. Los productos de la digestión y absorción de proteínas en el tracto gastrointestinal son casi en su totalidad aminoácidos; sólo en raras ocasiones se absorben polipéptidos o moléculas de proteínas completas desde el tracto digestivo a la sangre. Poco después de una comida, la concentración de aminoácidos en la sangre de una persona aumenta, pero el aumento suele ser solo de unos pocos miligramos por decilitro, por dos razones: Primero, la digestión y absorción de proteínas generalmente se prolongan durante 2 a 3 horas, lo que permite solo pequeños cantidades de aminoácidos que deben absorberse a la vez. En segundo lugar, después de entrar en la sangre, el adicional

Los aminoácidos son absorbidos en 5 a 10 minutos por las células de todo el cuerpo, especialmente por el hígado. Por lo tanto, casi nunca se acumulan grandes concentraciones de aminoácidos en la sangre y los fluidos tisulares. Sin embargo, la tasa de renovación de los aminoácidos es tan rápida que se pueden transportar muchos gramos de proteínas de una parte del cuerpo a otra en forma de aminoácidos cada hora.

Transporte activo de aminoácidos al interior de las células. los Las moléculas de todos los aminoácidos son demasiado grandes para difundirse fácilmente a través de los poros de las membranas celulares. Por lo tanto, se pueden mover cantidades significativas de aminoácidos.

ya sea hacia adentro o hacia afuera a través de las membranas solo por transporte facilitado o transporte activo usando mecanismos de transporte. La naturaleza de algunos de los mecanismos portadores no se comprende completamente, pero algunos se analizan en Capítulo 4.

Umbral renal para aminoácidos. En los riñones, el diferentes aminoácidos que son filtrados por los capilares glomerulares pueden ser reabsorbidos a través del epitelio tubular proximal por *transporte activo secundario*, que los devuelve a la sangre. Sin embargo, como ocurre con otros mecanismos de transporte activo en los túbulos renales, existe un límite superior a la velocidad a la que se puede transportar cada tipo de aminoácido. Por esta razón, cuando la concentración de un tipo particular de aminoácido se vuelve demasiado alta en el plasma y el filtrado glomerular, el exceso que no puede reabsorberse activamente se pierde en la orina.

Almacenamiento de aminoácidos como proteínas en las células

Después de entrar en las células de los tejidos, los aminoácidos se combinan entre sí mediante enlaces peptídicos, bajo la dirección del ARN mensajero de la célula y el sistema ribosómico, para formar proteínas celulares. Por lo tanto, la concentración de aminoácidos libres en el interior de la mayoría de las células suele permanecer baja y las células no almacenan grandes cantidades de aminoácidos libres; en cambio, se almacenan principalmente en forma de proteínas reales. Sin embargo, muchas de estas proteínas intracelulares pueden volver a descomponerse rápidamente en aminoácidos bajo la influencia de enzimas digestivas lisosomales intracelulares. Estos aminoácidos pueden luego ser transportados de regreso de la célula a la sangre. Excepciones especiales a este proceso de inversión son las proteínas de los cromosomas del núcleo y las proteínas estructurales como el colágeno y las proteínas contráctiles de los músculos.

Algunos tejidos del cuerpo participan en el almacenamiento de aminoácidos en mayor medida que otros. Por ejemplo, el hígado, que es un órgano grande y tiene sistemas especiales para procesar aminoácidos, puede almacenar grandes cantidades de proteínas rápidamente intercambiables, lo que también ocurre en los riñones y en la mucosa intestinal en menor medida.

Liberación de aminoácidos de las células como medio para regular la concentración de aminoácidos en plasma. Siempre que el plasma Las concentraciones de aminoácidos caen por debajo de los niveles normales, los aminoácidos necesarios se transportan fuera de las células para reponer su suministro en el plasma. De esta forma, la concentración plasmática de cada tipo de aminoácido se mantiene a un valor razonablemente constante. Algunas de las hormonas secretadas por las glándulas endocrinas pueden alterar el equilibrio entre las proteínas tisulares y los aminoácidos circulantes. Por ejemplo, la hormona del crecimiento y la insulina aumentan la formación de proteínas tisulares, mientras que las hormonas glucocorticoides adrenocorticales aumentan la concentración de aminoácidos plasmáticos.

Equilibrio reversible entre las proteínas en diferente ent partes del cuerpo. Debido a que las proteínas celulares en el hígado (y, en mucha menor medida, en otros tejidos) se pueden sintetizar rápidamente a partir de aminoácidos plasmáticos, y debido a que muchas de estas proteínas pueden degradarse y devolverse al plasma casi con la misma rapidez, el intercambio y el equilibrio constantes se produce entre los aminoácidos plasmáticos y las proteínas lábiles en prácticamente todas las células del cuerpo. Por ejemplo, si un tejido en particular requiere proteínas, puede sintetizar nuevas proteínas a partir de aminoácidos de la sangre; a su vez, aminoácidos en sangre se reponen mediante la degradación de proteínas de otras células del cuerpo, especialmente de las células del hígado. Estos efectos son particularmente notables en relación con la síntesis de proteínas en las células cancerosas. Las células cancerosas suelen ser usuarios prolíficos de aminoácidos; por lo tanto, las proteínas de las otras células pueden agotarse notablemente.

Límite superior para el almacenamiento de proteínas. Cada tipo de La célula tiene un límite superior con respecto a la cantidad de proteínas que puede almacenar. Una vez que todas las células han alcanzado sus límites, el exceso de aminoácidos que aún se encuentra en la circulación se degrada en otros productos y se utiliza para obtener energía, como se explica más adelante, o se convierte en grasa o glucógeno y se almacena en estas formas.

Roles funcionales de las proteínas plasmáticas

Los principales tipos de proteínas presentes en el plasma son *albúmina, globulina*, y *fibrinógeno*. Una función importante de *albúmina* es proporcionar *presión osmótica coloide* en el plasma, lo que evita la pérdida de plasma de los capilares, como se describe en Capítulo 16. los*globulinas* realizar varios *funciones enzimáticas* en el plasma, pero igualmente importantes, son los principales responsables tanto de la natural como de la adquirida. *inmunidad* del cuerpo contra los organismos invasores, como se analiza en Capítulo 35.

Fibrinógeno se polimeriza en largos hilos de fibrina durante la coagulación de la sangre, por lo que *formando coágulos de sangre* que ayudan a reparar fugas en el sistema circulatorio, como se explica en Capítulo 37.

Formación de proteínas plasmáticas. Esencialmente todos los La albúmina y el fibrinógeno de las proteínas plasmáticas, así como del 50% al 80% de las globulinas, se forman en el hígado. Las globulinas restantes, que se forman casi en su totalidad en los tejidos linfoides, son principalmente gammaglobulinas que constituyen anticuerpos utilizados en el sistema inmunológico.

La tasa de formación de proteínas plasmáticas por el hígado puede ser extremadamente alta, hasta 30 g / día. Ciertas enfermedades provocan una rápida pérdida de proteínas plasmáticas; por ejemplo, las quemaduras graves que desnudan grandes superficies de la piel pueden provocar la pérdida de varios litros de plasma a través de las zonas desnudas cada día. La rápida producción de proteínas plasmáticas por el hígado es valiosa para prevenir la muerte en tales estados. Ocasionalmente, una persona con enfermedad renal grave pierde hasta 20 gramos de proteína plasmática en la orina cada día durante meses, y esta proteína plasmática se reemplaza continuamente principalmente por la producción hepática de las proteínas necesarias.

En personas con *cirrosis del higado*, números grandes de las células hepáticas son destruidas y reemplazadas por tejido fibroso, lo que reduce la capacidad del hígado para sintetizar proteínas plasmáticas. Como se discutió enCapitulo 25, la cirrosis hepática conduce a una disminución de la presión osmótica coloide en plasma, lo que provoca un edema generalizado.

Proteínas plasmáticas como fuente de aminoácidos para el tejido demanda. Cuando los tejidos se agotan de proteínas, las proteínas plasmáticas pueden actuar como una fuente de reemplazo rápido. De hecho, los macrófagos tisulares pueden absorber en su totalidad proteínas plasmáticas completas mediante el proceso de pinocitosis; una vez en estas células, se dividen en aminoácidos que se transportan de regreso a la sangre y se utilizan en todo el cuerpo para construir proteínas celulares donde sea que se necesiten. De esta manera, las proteínas plasmáticas funcionan como un medio de almacenamiento de proteínas lábil y representan una fuente de aminoácidos fácilmente disponible siempre que un tejido particular los requiera.

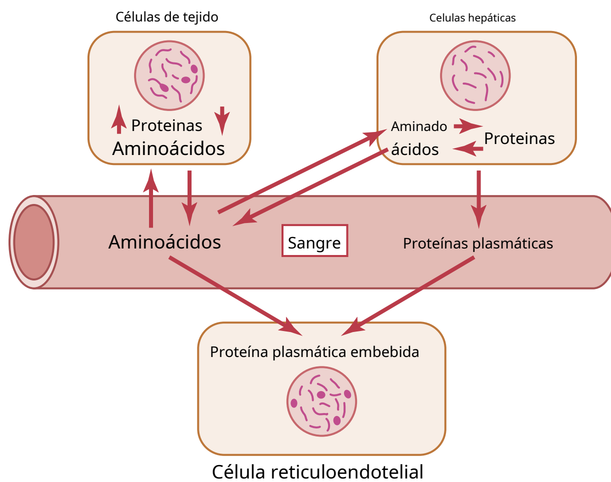


Figura 70-2. Equilibrio reversible entre las proteínas tisulares, las proteínas plasmáticas y los aminoácidos plasmáticos.

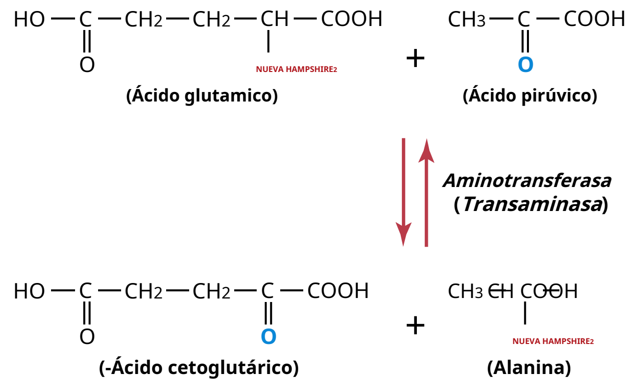


Figura 70-3. Síntesis de alanina a partir de ácido pirúvico por transaminación.

Equilibrio reversible entre las proteínas plasmáticas y las proteínas tisulares. Como se muestra en **Figura 70-2.**, existe un estado constante de equilibrio entre las proteínas plasmáticas, los aminoácidos del plasma y las proteínas tisulares. Sobre la base de estudios de trazadores radiactivos, se ha estimado que normalmente se sintetizan y degradan alrededor de 400 gramos de proteína corporal cada día como parte del estado continuo de flujo de aminoácidos, lo que demuestra el principio general de intercambio reversible de aminoácidos entre las diferentes proteínas del cuerpo. Incluso durante la inanición o enfermedades debilitantes graves, la proporción de proteínas tisulares totales a proteínas plasmáticas totales en el cuerpo permanece relativamente constante en aproximadamente 33: 1.

Debido a este equilibrio reversible entre las proteínas plasmáticas y las otras proteínas del cuerpo, una de las terapias más efectivas para la deficiencia aguda de proteínas en todo el cuerpo es la transfusión intravenosa de proteínas plasmáticas. En unos pocos días, o algunas veces en unas horas, los aminoácidos de la proteína administrada se distribuyen por las células del cuerpo para formar nuevas proteínas según sea necesario.

Aminoácidos esenciales y no esenciales. Diez de los Los aminoácidos normalmente presentes en las proteínas animales se pueden sintetizar en las células, mientras que los otros 10 no se pueden sintetizar o se sintetizan en cantidades demasiado pequeñas para satisfacer las necesidades del cuerpo. Este segundo grupo de aminoácidos que no se pueden sintetizar se llama*aminoácidos esenciales*. El uso de la palabra "esencial" no significa que los otros 10 aminoácidos "no esenciales" no sean necesarios para la formación de proteínas, sino solo que los otros son*no esencial en la dieta* porque se pueden sintetizar en el cuerpo.

La síntesis de los aminoácidos no esenciales depende principalmente de la formación de α-cetoácidos apropiados, que son los precursores de los respectivos aminoácidos. Por ejemplo, *ácido pirúvico*, que se forma en grandes cantidades durante la descomposición glucolítica de la glucosa, es el cetoácido precursor del aminoácido *Alanina*. Entonces, por el proceso de *transaminación*, un radical amino se transfiere al α-cetoácido y el ceto oxígeno se transfiere al donante del radical amino. Esta reacción se muestra en**Figura 70-3.**. Tenga en cuenta que la alanina se forma después de que el radical amino se transfiera al ácido pirúvico desde el ácido glutámico. Los radicales amino se pueden transferir desde*asparagina, ácido aspártico,* y *glutamina*. La glutamina está presente en los tejidos en grandes cantidades y una de sus principales funciones es servir como almacén de radicales amino.

Tenga en cuenta también que las reacciones son reversibles, por lo que la transferencia de grupos amino también puede ocurrir durante la degradación de los aminoácidos, como se analiza más adelante.

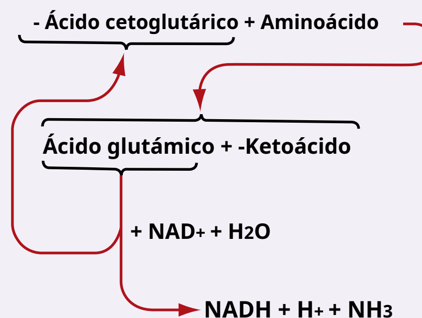
La transaminación es promovida por varias enzimas, entre las que se encuentran las *aminotransferasas*, que son derivados tivas de piridoxina, una de las vitaminas B (B_6). Sin esta vitamina, los aminoácidos se sintetizan mal y se La formación de teína no puede proceder normalmente.

Uso de proteínas para obtener energía

Una vez que las células se llenan hasta sus límites con la proteína almacenada, los aminoácidos adicionales en los fluidos corporales se degradan y se utilizan para obtener energía o se almacenan principalmente como grasa o secundariamente como glucógeno. Esta degradación ocurre casi por completo en el hígado y comienza con *desaminación*, que se explica en la siguiente sección.

Desaminación: eliminación de grupos amino de amino Ácidos. La desaminación se produce principalmente por *transaminación*, lo que significa transferencia del grupo amino a alguna sustancia aceptora. Este proceso es el inverso del proceso de síntesis de aminoácidos, que se explicó anteriormente.

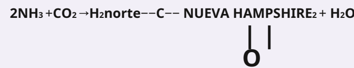
La mayor cantidad de desaminación ocurre según el siguiente esquema de transaminación:



Observe en esta ilustración que el grupo amino del aminoácido se transfiere al ácido α-cetoglutárico, que luego se convierte en ácido glutámico. El ácido glutámico puede transferir el grupo amino a otras sustancias o liberar en forma de amoniaco (NH_3). En el proceso de perder el grupo amino, el ácido glutámico vuelve a convertirse en

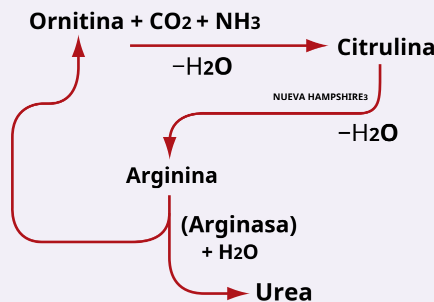
Ácido α-cetoglutárico, por lo que el ciclo se puede repetir una y otra vez. Para iniciar este proceso, el exceso de aminoácidos en las células, especialmente en el hígado, induce la activación de grandes cantidades de*aminotransferasas*, las enzimas responsables de iniciar la mayor parte de la desaminación.

Formación de urea por el hígado. El amoniaco liberado durante la desaminación de los aminoácidos se elimina de la sangre casi en su totalidad por conversión en urea. Dos mol eculas de amoniaco (NH_3) y una molécula de dióxido de carbono (CO_2) se combinan en la siguiente reacción neta:



Básicamente, toda la urea formada en el cuerpo humano se sintetiza en el hígado. En ausencia del hígado o en personas con enfermedad hepática grave, el amoníaco se acumula en la sangre. Esta acumulación de amoníaco es extremadamente tóxica, especialmente para el cerebro, y puede conducir a un estado llamado

coma hepático. Las etapas en la formación de urea son esencialmente las siguientes:



Después de su formación, la urea se difunde desde las células del hígado hacia los fluidos corporales y es excretada por los riñones.

Oxidación de aminoácidos desaminados. Una vez amino Los ácidos se han desaminado, los cetoácidos resultantes pueden, en la mayoría de los casos, oxidarse para liberar energía con fines metabólicos. Esta oxidación suele implicar dos procesos sucesivos:

1. El cetoácido se transforma en una sustancia química apropiada que puede entrar en el ciclo del ácido cítrico.
2. Esta sustancia se degrada por el ciclo y se utiliza para obtener energía de la misma manera que se utiliza la acetil coenzima A (acetil-CoA) derivada del metabolismo de los carbohidratos y los lípidos, como se explica en los

capítulos 68 y 69. En general, la cantidad de trifosfato de adenosina formada por cada gramo de proteína que se oxida es ligeramente menor que la formada por cada gramo de glucosa que se oxida.

Gluconeogénesis y cetogénesis. Ciertos deaminat- Los aminoácidos ed son similares a los sustratos que normalmente utilizan las células, principalmente las células del hígado, para sintetizar glucosa o ácidos grasos. Por ejemplo, la alanina desaminada es ácido pirúvico, que se puede convertir en glucosa o glucógeno. Alternativamente, se puede convertir en acetil-CoA, que luego se puede polimerizar en ácidos grasos. Además, dos moléculas de acetil-CoA pueden condensarse para formar ácido acetoacético, que es uno de los cuerpos cetónicos, como se explica en Capítulo 69.

La conversión de aminoácidos en glucosa o glucógeno se llama *gluconeogénesis*, y la conversión de aminoácidos en cetoácidos o ácidos grasos se llama *cetogénesis*. De los 20 aminoácidos desaminados, 18 tienen estructuras químicas que les permiten convertirse en glucosa y 19 de ellos se pueden convertir en ácidos grasos.

Degradación obligatoria de proteínas

Cuando una persona no come proteínas, una cierta proporción de proteínas corporales se degrada en aminoácidos y luego se desamina y oxida. Este proceso involucra de 20 a 30 gramos de proteína por día, lo que se llama*pérdida obligatoria de proteínas.* Por lo tanto, para evitar la pérdida neta de proteínas del cuerpo, la persona promedio debe ingerir un mínimo de 20 a 30 gramos de proteína por día, aunque esta cantidad depende de múltiples factores, entre ellos la masa muscular, la actividad y la edad; Para estar seguro, generalmente se recomienda un mínimo de 60 a 75 gramos.

Las proporciones de los diferentes aminoácidos en la proteína dietética deben ser aproximadamente las mismas que las proporciones en los tejidos corporales para que toda la proteína dietética sea completamente utilizable para formar nuevas proteínas tisulares. Si un tipo particular de aminoácido esencial tiene una concentración baja, los otros se vuelven inutilizables porque las células sintetizan proteínas completas o ninguna, como se explica enCapítulo 3 en relación con la síntesis de proteínas. Los aminoácidos inutilizables se desaminan y oxidan. Una proteína que tiene una proporción de aminoácidos diferente a la de la proteína corporal promedio se llama*proteína parcial* o un *proteína incompleta*, y tal proteína es menos valiosa para la nutrición que una *proteína completa*.

Efecto de la inanición sobre la degradación de proteínas. Excepto por Con los 20 a 30 gramos de degradación obligatoria de proteínas por día, el cuerpo utiliza casi en su totalidad carbohidratos o grasas para obtener energía, siempre que estén disponibles. Sin embargo, después de varias semanas de inanición, cuando las cantidades de carbohidratos y grasas almacenados comienzan a agotarse, los aminoácidos de la sangre se desaminan y oxidan rápidamente para obtener energía. A partir de este momento, las proteínas de los tejidos se degradan rápidamente (hasta 125 gramos diarios) y, como resultado, las funciones celulares se deterioran vertiginosamente. Debido a que la utilización de carbohidratos y grasas para obtener energía normalmente ocurre con preferencia a la utilización de proteínas, los carbohidratos y las grasas se denominan *ahorradores de proteínas*.

Regulación hormonal del metabolismo de las proteínas

La hormona de crecimiento aumenta la síntesis de células Proteinas. La hormona del crecimiento hace que aumenten las proteínas de los tejidos. El mecanismo preciso por el cual se produce este aumento no se comprende completamente, pero se cree que es el resultado principalmente del mayor transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares, la aceleración de los procesos de transcripción y traducción del ADN y ARN para la síntesis de proteínas y la disminución de la oxidación del tejido. proteínas.

La insulina es necesaria para la síntesis de proteínas. Falta total de la insulina reduce la síntesis de proteínas a casi cero. La insulina acelera el transporte de algunos aminoácidos a las células, lo que podría ser el estímulo para la síntesis de proteínas. Además, la insulina reduce la degradación de proteínas y aumenta la disponibilidad de glucosa para las células, por lo que la necesidad de aminoácidos para obtener energía se reduce en consecuencia.

Los glucocorticoides aumentan la degradación de la mayoría de los tejidos Proteinas. Glucocorticoides secretados por la corteza suprarrenal. *disminución* la cantidad de proteína en *la mayoría* tejidos mientras

aumentar la concentración de aminoácidos en el plasma, así como aumentar *proteínas hepáticas y proteínas plasmáticas.* Los glucocorticoides aumentan la tasa de degradación de las proteínas extrahepáticas, lo que hace que haya mayores cantidades de aminoácidos disponibles en los fluidos corporales. Esto permite que el hígado sintetice mayores cantidades de proteínas celulares hepáticas y proteínas plasmáticas.

La testosterona aumenta la deposición de proteínas en los tejidos. demanda. La testosterona, la hormona sexual masculina, provoca un mayor depósito de proteínas en los tejidos de todo el cuerpo, especialmente las proteínas contráctiles de los músculos (un aumento del 30% al 50%). Se desconoce el mecanismo de este efecto, pero definitivamente se diferencia del efecto de la hormona del crecimiento, de la siguiente manera: la hormona del crecimiento hace que los tejidos sigan creciendo casi indefinidamente, mientras que la testosterona hace que los músculos y, en mucha menor medida, algunos otros los tejidos proteicos se agranden solo durante varios meses. Una vez que los músculos y otros tejidos proteicos han alcanzado un máximo, a pesar de la administración continuada de testosterona, cesa el depósito adicional de proteínas.

Estrógeno. El estrógeno, la principal hormona sexual femenina, también provoca cierta deposición de proteínas, pero el efecto del estrógeno es mucho menor en comparación con el de la testosterona.

La tiroxina aumenta el metabolismo de las células. Tiroxina en Afecta directamente al metabolismo de las proteínas aumentando el metabolismo de las células. Si hay suficientes carbohidratos y grasas disponibles para obtener energía, la tiroxina provoca una rápida degradación de las proteínas y las utiliza para obtener energía. Por el contrario, si se dispone de cantidades adecuadas de carbohidratos y grasas y también se dispone de un exceso de aminoácidos en el líquido extracelular, la tiroxina puede en realidad aumentar la tasa de síntesis de proteínas. En los animales en crecimiento o en los seres humanos, la deficiencia de tiroxina provoca una gran inhibición del crecimiento debido a la falta de síntesis de proteínas. En esencia, se cree que la tiroxina tiene poco efecto específico sobre el metabolismo de las proteínas, pero tiene un efecto general importante al aumentar las tasas de reacciones proteicas tanto anabólicas normales como catabólicas normales.

Bibliografía

Bröer S, Fairweather SJ: Transporte de aminoácidos a través del intestino de los mamíferos. Compr Physiol 9: 343, 2018.

Bröer S, Bröer A: homeostasis y señalización de aminoácidos en células y organismos de mamíferos. Biochem J 474: 1935, 2017.

Finn PF, Dice JF: Respuestas proteolíticas y lipolíticas al hambre. Nutrición 22: 830, 2006.

Hawley JA, Burke LM, Phillips SM, Spriet LL: Modulación nutricional de las adaptaciones del músculo esquelético inducidas por el entrenamiento. J Appl Physiol 110: 834, 2011.

Kandasamy P, Gyimesi G, Kanai Y, Hediger MA: transportadores de aminoácidos revisitados: nuevas perspectivas sobre la salud y la enfermedad. Trends Biochem Sci 43: 752, 2018.

Kaur J, Debnath J: Autofagia en la encrucijada del catabolismo y el anabolismo. Nat Rev Mol Cell Biol 16: 461, 2015.

Mann GE, Yudilevich DL, Sobrevia L: Regulación de los transportadores de aminoácidos y glucosa en células endoteliales y del músculo liso. Physiol Rev 83: 183, 2003.

Pencharz PB, Elango R, Wolfe RR: Desarrollos recientes en la comprensión de las necesidades de proteínas: ¿cuánto y de qué tipo debemos comer? Appl Physiol Nutr Metab 41: 577, 2016.

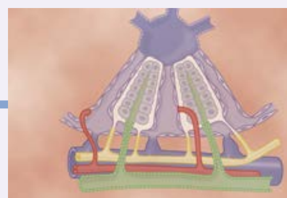
Rossetti ML, Steiner JL, Gordon BS: Regulación del equilibrio proteico del músculo esquelético mediada por andrógenos. Endocrinol celular mol 447: 35, 2017.

Tavernarakis N: Envejecimiento y regulación de la síntesis de proteínas: ¿un acto de equilibrio? Trends Cell Biol 18: 228, 2008.

Vandenberg RJ, Ryan RM: Mecanismos de transporte de glutamato. Physiol Rev 93: 1621, 2013.

Wolfe RR: La conferencia 2017 de Sir David P Cuthbertson. Aminoácidos y metabolismo de las proteínas musculares en cuidados intensivos. Clin Nutr 37: 1093, 2018.

Wolfe RR, Cifelli AM, Kostas G, Kim IY: Optimización de la ingesta de proteínas en adultos: interpretación y aplicación de la cantidad diaria recomendada en comparación con el rango aceptable de distribución de macronutrientes. Adv Nutr 8: 266, 2017.



CAPÍTULO 7 1

UN ITXIII

El hígado

Aunque el hígado es un órgano discreto, realiza muchas funciones interrelacionadas diferentes. Las funciones críticas interrelacionadas del hígado se vuelven especialmente evidentes cuando ocurren anomalías del hígado. Este capítulo resume algunas de las principales funciones del hígado, incluidas las siguientes: (1) filtración y almacenamiento de sangre; (2) metabolismo de carbohidratos, proteínas, grasas, hormonas y sustancias químicas extrañas; (3) formación de bilis; (4) almacenamiento de vitaminas y hierro; y (5) formación de factores de coagulación.

Anatomía fisiológica del hígado

El hígado es el órgano más grande del cuerpo y contribuye con aproximadamente el 2% del peso corporal total, o aproximadamente 1,5 kilogramos (3,3 libras) en el ser humano adulto promedio. La unidad funcional básica del hígado es la*lóbulo del hígado*, que es una estructura cilíndrica de varios milímetros de longitud y de 0,8 a 2 milímetros de diámetro. El hígado humano contiene de 50.000 a 100.000 lóbulos individuales.

El lóbulo del hígado, que se muestra en formato recortado en **Figura 71-1.**, se construye alrededor de un *vena central* que desemboca en las venas hepáticas y luego en la vena cava. El lóbulo se compone principalmente de muchos hígado*placas celulares* (dos de los cuales se muestran en **Figura 71-1.**) que irradian desde la vena central como radios en una rueda. Cada placa hepática suele tener dos células de grosor, y entre las células adyacentes se encuentran pequeñas *canalículos biliares* que vacia en *conductos biliares* en los tabiques fibrosos que separan los lóbulos hepáticos adyacentes.

En los septos son pequeños *vénulas portal* que reciben su sangre principalmente del flujo venoso del tracto gastrointestinal a través de la vena porta. Desde estas vénulas, la sangre fluye hacia*sinusoides hepáticos* que se encuentran entre las placas hepáticas y luego en la vena central. Por tanto, las células hepáticas están expuestas continuamente a la sangre venosa portal.

Arteriolas hepáticas también están presentes en los tabiques interlobulillares. Estas arteriolas suministran sangre arterial a los tejidos del tabique entre los lóbulos adyacentes, y muchas de las arteriolas pequeñas también se vacían directamente en los sinusoides hepáticos, con mayor frecuencia en los que se encuentran a aproximadamente un tercio de la distancia de los tabiques interlobulillares, como se muestra en **Figura 71-1.**.

Además de las células hepáticas, los sinusoides venosos están revestidos por otros dos tipos de células: (1) típico *células endoteliales* y (2) grande *Células Kupffer* (también llamado *células reticuloendoteliales*), que son macrófagos residentes que recubren los sinusoides y son capaces de fagocitar bacterias y otras materias extrañas en la sangre del seno hepático.

El revestimiento endotelial de los sinusoides tiene poros extremadamente grandes, algunos de los cuales tienen casi 1 micrómetro de diámetro. Debajo de este revestimiento, que se encuentra entre las células endoteliales y las células hepáticas, hay espacios estrechos de tejido llamados*espacios de Disse*, también conocido como el *espacios perisinusoidales*. Los millones de espacios de Disse se conectan con los vasos linfáticos en los tabiques interlobulillares. Por lo tanto, el exceso de líquido en estos espacios se elimina a través de los vasos linfáticos. Debido a los poros dilatados del endotelio, las sustancias del plasma se mueven libremente hacia los espacios de Disse. Incluso grandes porciones de proteínas plasmáticas se difunden libremente en estos espacios.

Sistemas vasculares y linfáticos hepáticos

La función del sistema vascular hepático se analiza en Capítulo 15 en relación con las venas porta y se puede resumir de la siguiente manera.

La sangre fluye a través del hígado desde la vena porta y la arteria hepática

El hígado tiene un alto flujo sanguíneo y una baja regeneración vascular. ayuda. Aproximadamente 1050 ml / min de flujo sanguíneo desde la vena porta hacia los sinusoides hepáticos, y un flujo adicional de 300 ml / min hacia los sinusoides desde la arteria hepática, con un promedio total de aproximadamente 1350 ml / min, que es el 27% del reposo. salida cardíaca.

La presión en la vena porta que conduce al hígado tiene un promedio de alrededor de 9 mm Hg, y la presión en la vena hepática que va desde el hígado a la vena cava promedia normalmente alrededor de 0 mmHg. Esta pequeña diferencia de presión, de solo 9 mm Hg, muestra que la resistencia al flujo sanguíneo a través de los sinusoides hepáticos es normalmente muy baja, especialmente si se considera que fluyen alrededor de 1350 ml / min de sangre por esta vía.

La cirrosis del hígado aumenta enormemente la resistencia a El flujo de sangre. Cuando se destruyen las células del parénquima hepático, se reemplazan con tejido fibroso que finalmente se contrae alrededor de los vasos sanguíneos, lo que impide en gran medida el flujo de sangre portal a través del hígado. Este proceso de enfermedad se conoce como*cirrosis del hígado*. Es el resultado más común del alcoholismo crónico o de la acumulación excesiva de grasa en el hígado y la posterior inflamación del hígado, una condición llamada*esteatohepatitis no alcohólica,* o NASH. Una forma menos grave de acumulación de grasa e inflamación del hígado,*enfermedad del hígado graso no alcohólico* (NAFLD), es la causa más común de enfermedad hepática en muchos países industrializados, incluido Estados Unidos, y generalmente se asocia con obesidad y diabetes tipo 2.

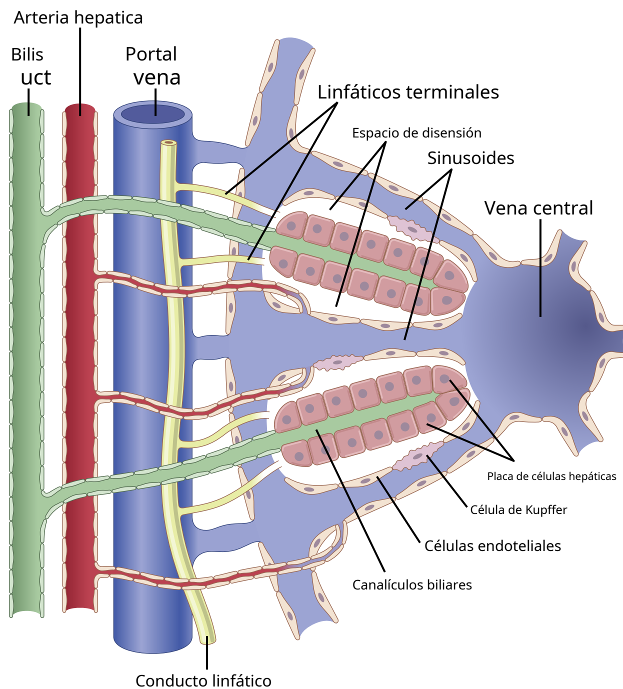


Figura 71-1. Estructura básica de un lóbulo hepático, que muestra las placas celulares del hígado, los vasos sanguíneos, el sistema colector de bilis y el sistema de flujo linfático compuesto por los espacios de Disse y los linfáticos interlobulillares. *(Modificado de Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: Circulatory Physiology. Vol 2: Dinámica y control de los fluidos corporales. Filadelfia: WB Saunders, 1975.)*

La cirrosis también puede seguir a la ingestión de venenos como el tetracloruro de carbono, enfermedades virales como la hepatitis infecciosa, obstrucción de los conductos biliares y procesos infecciosos en los conductos biliares.

El sistema portal también está ocasionalmente bloqueado por un gran coágulo que se desarrolla en la vena porta o sus ramas principales. Cuando el sistema portal se bloquea repentinamente, se impide el retorno de sangre de los intestinos y el bazo a través del sistema de flujo sanguíneo portal hepático a la circulación sistémica. Esta impedancia da como resultado*hipertensión portal,* con la presión capilar en la pared intestinal aumentando de 15 a 20 mmHg por encima de lo normal. Si la obstrucción no se alivia, el paciente puede morir en unas pocas horas debido a una pérdida excesiva de líquido de los capilares hacia las luces y las paredes de los intestinos.

El hígado funciona como reservorio de sangre. Porque el El hígado es un órgano expandible, se pueden almacenar grandes cantidades de sangre en sus vasos sanguíneos. Su volumen sanguíneo normal, incluido el de las venas hepáticas y los senos hepáticos, es de aproximadamente 450 ml, o casi el 10% del volumen sanguíneo total del cuerpo. Cuando la presión alta en la aurícula derecha causa contrapresión en el hígado, el hígado se expande y, en ocasiones, se almacena de 0,5 a 1 litro de sangre adicional en las venas y los senos hepáticos. Este almacenamiento de sangre adicional ocurre especialmente en casos de insuficiencia cardíaca con congestión periférica, que se analiza enCapítulo 22. Así, en efecto, el hígado es un órgano venoso grande, expandible, capaz de actuar como un valioso reservorio de sangre en momentos de exceso de volumen sanguíneo y capaz de suministrar sangre extra en momentos de disminución del volumen sanguíneo.

El hígado tiene un flujo linfático muy alto

Debido a que los poros de los sinusoides hepáticos son muy permeables en comparación con los capilares de otros tejidos, permiten el paso rápido de líquidos y proteínas hacia los espacios de Disse. Por lo tanto, la linfa que drena del hígado generalmente tiene una concentración de proteína de aproximadamente 6 g / dl, que es solo un poco menor que la concentración de proteína del plasma. Además, la alta permeabilidad del epitelio sinusoide hepático permite que se formen grandes cantidades de linfa. Por lo tanto, aproximadamente la mitad de toda la linfa que se forma en el cuerpo en condiciones de reposo surge en el hígado.

Las presiones vasculares hepáticas elevadas pueden provocar la trasudación de líquido a la cavidad abdominal desde el hígado y Capilares portales: ascitis. Cuando la presión en el corazón Las venas paticas se elevan solo de 3 a 7 mm Hg por encima de lo normal, una cantidad excesiva de líquido comienza a traspasar la linfa y se filtra a través de la superficie externa de la cápsula hepática directamente hacia la cavidad abdominal. Este líquido es casi plasma puro, que contiene entre un 80% y un 90% de proteína que el plasma normal. A presiones en la vena cava de 10 a 15 mm Hg, el flujo linfático hepático aumenta hasta 20 veces lo normal, y la "sudoración" de la superficie del hígado puede ser tan grande que provoca grandes cantidades de líquido libre en la cavidad abdominal. , Lo que es llamado*ascitis*. El bloqueo del flujo portal a través del hígado también causa altas presiones capilares en todo el sistema vascular portal del tracto gastrointestinal, lo que resulta en edema de la pared intestinal y trasudación de líquido a través de la serosa intestinal hacia la cavidad abdominal. Esto también puede causar ascitis.

Regulación de la masa hepática: regeneración

El hígado posee una capacidad notable para recuperarse a sí mismo después de una pérdida significativa de tejido hepático por una hepatectomía parcial o una lesión hepática aguda, siempre que la lesión no se complique por una infección viral o una inflamación. La hepatectomía parcial, en la que se extrae hasta el 70% del hígado, hace que los lóbulos restantes se agranden y devuelvan el hígado a su tamaño original. Esta regeneración es notablemente rápida y solo requiere de 5 a 7 días en ratas. Durante la regeneración del hígado, se estima que los hepatocitos se replican una o dos veces y, una vez que se alcanzan el tamaño y el volumen originales del hígado, los hepatocitos vuelven a su estado de reposo habitual.

El control de esta rápida regeneración del hígado no se comprende bien, pero *factor de crecimiento de hepatocitos* (HGF) parece ser importante para provocar la división y el crecimiento de las células hepáticas. El HGF es producido por células mesenquimales en el hígado y en otros tejidos, pero no por los hepatocitos. Los niveles sanguíneos de HGF aumentan más de 20 veces después de la hepatectomía parcial, pero las respuestas mitogénicas generalmente se encuentran solo en el hígado después de estas operaciones, lo que sugiere que el HGF puede activarse solo en el órgano afectado. Otros factores de crecimiento (especialmente*factor de crecimiento epidérmico*) y citocinas como *factor de necrosis tumoral* y *interleucina 6*también puede participar en la estimulación de la regeneración de las células del hígado.

Una vez que el hígado ha vuelto a su tamaño original, se termina el proceso de división de las células hepáticas. Nuevamente, los factores involucrados no se comprenden bien, aunque*factor de crecimiento transformante-β*, una citocina secretada por las células hepáticas, es un potente inhibidor de la proliferación de células hepáticas y se ha sugerido como el principal terminador de la regeneración hepática.

Los experimentos fisiológicos indican que el crecimiento del hígado está estrechamente regulado por alguna señal desconocida relacionada con el tamaño corporal, por lo que se mantiene una relación óptima entre el hígado y el peso corporal para una función metabólica óptima. Sin embargo, en las enfermedades hepáticas asociadas con fibrosis, inflamación o infecciones virales, el proceso de regeneración del hígado se ve gravemente afectado y la función hepática se deteriora.

El sistema de macrófagos hepáticos cumple una función de limpieza de la sangre

La sangre que fluye a través de los capilares intestinales recoge muchas bacterias de los intestinos. De hecho, una muestra de sangre tomada de las venas porta antes de que ingrese al hígado casi siempre desarrolla bacilos de colon cuando se cultiva, mientras que el crecimiento de bacilos de colon a partir de sangre en la circulación sistémica es extremadamente raro.

Películas especiales de alta velocidad de la acción de *Células Kupffer*, los grandes macrófagos fagocíticos que recubren los senos venosos hepáticos, han demostrado que estas células limpian eficazmente la sangre a su paso por los senos nasales; cuando una bacteria entra en contacto momentáneo con una célula de Kupffer, en menos de 0,01 segundos la bacteria pasa hacia adentro a través de la pared de la célula de Kupffer para alojarse permanentemente en ella hasta que se digiere. Probablemente menos del 1% de las bacterias que ingresan a la sangre portal desde los intestinos logran pasar a través del hígado hacia la circulación sistémica.

Funciones metabólicas del hígado

El hígado es un grupo grande de células que reaccionan químicamente y que tienen una alta tasa de metabolismo. Estas células comparten sustratos y energía de un sistema metabólico a otro, procesan y sintetizan múltiples sustancias que se transportan a otras áreas del cuerpo y realizan una miríada de otras funciones metabólicas. Por estas razones, una parte importante de toda la disciplina de la bioquímica se dedica a las reacciones metabólicas en el hígado. En este capítulo, resumimos las principales funciones metabólicas que son especialmente importantes para comprender la fisiología integrada del cuerpo.

Metabolismo de los carbohidratos

En el metabolismo de los carbohidratos, el hígado realiza las siguientes funciones, resumidas en Capítulo 68:

1. Almacenamiento de grandes cantidades de glucógeno
2. Conversión de galactosa y fructosa en glucosa
3. Gluconeogénesis
4. Formación de muchos compuestos químicos a partir de productos intermedios del metabolismo de los carbohidratos

El hígado es especialmente importante para mantener una concentración normal de glucosa en sangre. El almacenamiento de glucógeno permite que el hígado elimine el exceso de glucosa de la sangre, la almacene y luego la devuelva a la sangre cuando la concentración de glucosa en sangre comienza a descender demasiado, lo que se denomina *función tampón de glucosa* del hígado. En una persona con función hepática deficiente, la concentración de glucosa en sangre después de una comida rica en carbohidratos puede aumentar de dos a tres veces más que en una persona con función hepática normal.

Gluconeogénesis en el hígado también es importante para mantener una concentración normal de glucosa en sangre porque la gluconeogénesis ocurre en un grado significativo sólo cuando la concentración de glucosa cae por debajo de lo normal. A continuación, se obtienen grandes cantidades de aminoácidos y glicerol de los triglicéridos. convertido en glucosa, lo que ayuda a mantener una concentración de glucosa en sangre relativamente normal.

Metabolismo de la grasa

Aunque la mayoría de las células del cuerpo metabolizan la grasa, ciertos aspectos del metabolismo de las grasas ocurren principalmente en el hígado. En el metabolismo de las grasas, el hígado realiza las siguientes funciones específicas, resumidas enCapítulo 69:

1. Oxidación de ácidos grasos para suministrar energía a otras funciones corporales.
2. Síntesis de grandes cantidades de colesterol, fosfolípidos y la mayoría de las lipoproteínas.
3. Síntesis de grasas a partir de proteínas y carbohidratos.

Para obtener energía de las grasas neutras, la grasa se divide primero en glicerol y ácidos grasos. Luego, los ácidos grasos se dividen por*betaoxidación* en radicales acetilo de dos carbonos que forman *acetil coenzima A* (acetil-CoA). La acetil-CoA puede entrar en el ciclo del ácido cítrico y oxidarse para liberar grandes cantidades de energía. La beta-oxidación puede tener lugar en todas las células del cuerpo, pero ocurre especialmente rápidamente en las células hepáticas. El hígado no puede utilizar toda la acetil-CoA que se forma; en cambio, se convierte mediante la condensación de dos moléculas de acetil-CoA en*ácido acetoacético,* un ácido altamente soluble que pasa de las células hepáticas al líquido extracelular y luego se transporta por todo el cuerpo para ser absorbido por otros tejidos. Estos tejidos reconvierten el ácido acetoacético en acetil-CoA y luego lo oxidan de la manera habitual. Por tanto, el hígado es responsable de una parte importante del metabolismo de las grasas.

Aproximadamente el 80% del colesterol sintetizado en el hígado se convierte en sales biliares, que se secretan en la bilis; el resto se transporta en las lipoproteínas y se transporta por la sangre a las células de los tejidos del cuerpo. Los fosfolípidos también se sintetizan en el hígado y se transportan principalmente en las lipoproteínas. Las células utilizan tanto el colesterol como los fosfolípidos para formar membranas, estructuras intracelulares y múltiples sustancias químicas que son importantes para la función celular.

Casi toda la síntesis de grasas en el cuerpo a partir de carbohidratos y proteínas también ocurre en el hígado. Una vez que la grasa se sintetiza en el hígado, se transporta en las lipoproteínas al tejido adiposo para ser almacenada.

Metabolismo proteico

El cuerpo no puede prescindir de la contribución del hígado al metabolismo de las proteínas durante más de unos pocos días sin que se produzca la muerte. Las funciones más importantes del hígado en el metabolismo de las proteínas, resumidas enCapítulo 70, son los siguientes:

1. Desaminación de aminoácidos
2. Formación de urea para eliminar el amoníaco de los fluidos corporales.
3. Formación de proteínas plasmáticas
4. Interconversiones de los diversos aminoácidos y síntesis de otros compuestos a partir de aminoácidos

Se requiere la desaminación de los aminoácidos antes de que puedan usarse para obtener energía o convertirse en carbohidratos o grasas. Puede producirse una pequeña cantidad de desaminación en los otros tejidos del cuerpo, especialmente en los riñones, pero es mucho menos importante que la desaminación de los aminoácidos por el hígado.

La formación de urea en el hígado elimina el amoníaco de los fluidos corporales. Se forman grandes cantidades de amoníaco mediante el proceso de desaminación, y las bacterias forman continuamente cantidades adicionales en el intestino y luego se absorben.

en la sangre. Por lo tanto, si el hígado no forma urea, la concentración plasmática de amoníaco aumenta rápidamente y da como resultado *coma hepático* y muerte. De hecho, incluso una gran disminución del flujo sanguíneo a través del hígado, como ocurre ocasionalmente cuando se desarrolla una derivación entre la vena porta y la vena cava, puede causar un exceso de amoníaco en la sangre, una afección extremadamente tóxica.

Esencialmente todas las proteínas plasmáticas, con la excepción de parte de las gammaglobulinas, están formadas por las células hepáticas, que representan aproximadamente el 90% de todas las proteínas plasmáticas. Las gammaglobulinas restantes son los anticuerpos formados principalmente por las células plasmáticas en el tejido linfático del cuerpo. El hígado puede formar proteínas plasmáticas a una velocidad máxima de 15 a 50 g / día. Por lo tanto, incluso si el cuerpo pierde hasta la mitad de las proteínas plasmáticas, pueden reponerse en 1 o 2 semanas.

El agotamiento de las proteínas plasmáticas provoca una rápida mitosis de las células hepáticas y el crecimiento del hígado a un tamaño mayor; estos efectos se combinan con una rápida producción de proteínas plasmáticas hasta que la concentración plasmática vuelve a la normalidad. Con enfermedad hepática crónica (p. Ej., Cirrosis), las proteínas plasmáticas, como la albúmina, pueden descender a niveles muy bajos, provocando edema generalizado y ascitis, como se explica enCapítulo 30.

Entre las funciones más importantes del hígado se encuentra su capacidad para sintetizar ciertos aminoácidos y otros compuestos químicos importantes a partir de los aminoácidos. Por ejemplo, los llamados aminoácidos no esenciales pueden sintetizarse todos en el hígado. Para realizar esta función, se sintetiza un cetoácido que tiene la misma composición química (excepto en el ceto oxígeno) que la del aminoácido a formar. Luego, un radical amino se transfiere a través de varias etapas de *transaminación* de un aminoácido disponible al cetoácido para tomar el lugar del ceto oxígeno.

Otras funciones metabólicas del hígado

El hígado es un lugar de almacenamiento de vitaminas. El hígado tiene una propensión particular a almacenar vitaminas y se conoce desde hace mucho tiempo como una excelente fuente de ciertas vitaminas en el tratamiento de pacientes. La vitamina almacenada en mayor cantidad en el hígado es la vitamina A, pero grandes cantidades de vitamina tamina D y vitamina B_{12} normalmente también se almacenan allí. Se pueden almacenar cantidades suficientes de vitamina A para prevenir deficiencia de vitamina A hasta por 10 meses. Se pueden almacenar cantidades suficientes de vitamina D para prevenir la deficiencia. durante 3 a 4 meses, y suficiente vitamina B_{12} se puede almacenar para que dure al menos 1 año y quizás varios años.

El hígado almacena hierro como ferritina. Excepto por el hierro en la hemoglobina de la sangre, con mucho, la mayor proporción de hierro en el cuerpo se almacena en el hígado en forma de *ferritina*. Las células hepáticas contienen grandes cantidades de una proteína llamada *apoferritina*, que es capaz de combinarse reversiblemente con el hierro. Por lo tanto, cuando el hierro está disponible en los fluidos corporales en cantidades adicionales, se combina con la apoferritina para formar ferritina y se almacena en esta forma en las células hepáticas hasta que se necesite en otro lugar. Cuando el hierro en los fluidos corporales circulantes alcanza un nivel bajo, la ferritina libera el hierro. Por tanto, el sistema apoferritina-ferritina del hígado actúa como un *tampón de hierro en sangre,* así como un medio de almacenamiento de hierro. Otras funciones del hígado en relación con el metabolismo del hierro y la formación de glóbulos rojos se consideran enCapítulo 33.

Las sustancias de las formas hepáticas utilizadas en la coagulación sanguínea ción. Sustancias formadas en el hígado que se utilizan en la

El proceso de coagulación incluye *fibrinógeno, protrombina, globulina aceleradora, factor VII*y varios otros factores importantes. La vitamina K es requerida por los procesos metabólicos del hígado para la formación de varias de estas sustancias, especialmente la protrombina y los factores VII, IX y X. En ausencia de vitamina K, las concentraciones de todas estas sustancias disminuyen notablemente y casi previenen la sangre. coagulación.

El hígado elimina o excreta fármacos, hormonas y Otras sustancias. El hígado es bien conocido por su capacidad para desintoxicar o excretar muchos fármacos en la bilis, incluidas sulfonamidas, penicilina, ampicilina y eritromicina.

Varias de las hormonas secretadas por las glándulas endocrinas también son alteradas químicamente o excretadas por el hígado, incluida la tiroxina y esencialmente todas las hormonas esteroides, como el estrógeno, el cortisol y la aldosterona. El daño hepático puede provocar una acumulación excesiva de una o más de estas hormonas en los fluidos corporales y, por lo tanto, provocar una hiperactividad de los sistemas hormonales.

Finalmente, una de las principales vías para excretar calcio del cuerpo es la secreción del hígado a la bilis, que luego pasa al intestino y se pierde en las heces.

Medición de bilirrubina en la bilis como herramienta de diagnóstico clínico

La formación de bilis por el hígado y la función de las sales biliares en los procesos digestivo y de absorción del tracto intestinal se analizan en los capítulos 65 y 66. Además, muchas sustancias se excretan en la bilis y luego se eliminan en las heces. Una de estas sustancias es el pigmento amarillo verdoso.*bilirrubina*, que es un producto final importante de la degradación de la hemoglobina, como se señala en Capítulo 33. Sin embargo, la bilirrubina también proporciona*una herramienta sumamente valiosa para diagnosticar tanto enfermedades hemolíticas de la sangre como varios tipos de enfermedades hepáticas*. Por lo tanto, al referirse a**Figura 71-2.**, déjanos explicarte esto.

Brevemente, cuando los glóbulos rojos han vivido su vida útil (en promedio, 120 días) y se han vuelto demasiado frágiles para existir en el sistema circulatorio, sus membranas celulares se rompen y la hemoglobina liberada es fagocitada por macrófagos tisulares (también llamados *sistema reticuloendotelial*) a través del cuerpo. La hemoglobina se divide primero en *globina* y *hemo*, y el anillo hemo se abre para dar (1) hierro libre, que es transportado en la sangre por la transferrina, y (2) una cadena lineal de cuatro núcleos de pirrol, que es el sustrato a partir del cual eventualmente se formará la bilirrubina. La primera sustancia formada es*Biliverdina* pero esta sustancia se reduce rápidamente a *bilirrubina libre,* también llamado *bilirrubina no conjugada,* que se libera gradualmente de los macrófagos al plasma. Esta forma de bilirrubina se combina de inmediato con la albúmina plasmática y se transporta en esta combinación por la sangre y los líquidos intersticiales.

En cuestión de horas, la bilirrubina no conjugada se absorbe a través de la membrana de las células hepáticas. Al pasar al interior de las células del hígado, se libera de la albúmina plasmática y poco después se conjuga aproximadamente en un 80% con ácido glucurónico para formar*glucurónido de bilirrubina*, alrededor del 10% con sulfato para formar *sulfato de bilirrubina*y alrededor del 10% con una multitud de otras sustancias. En estas formas, la bilirrubina se excreta de los hepatocitos mediante un proceso de transporte activo hacia los canalículos biliares y luego hacia los intestinos.

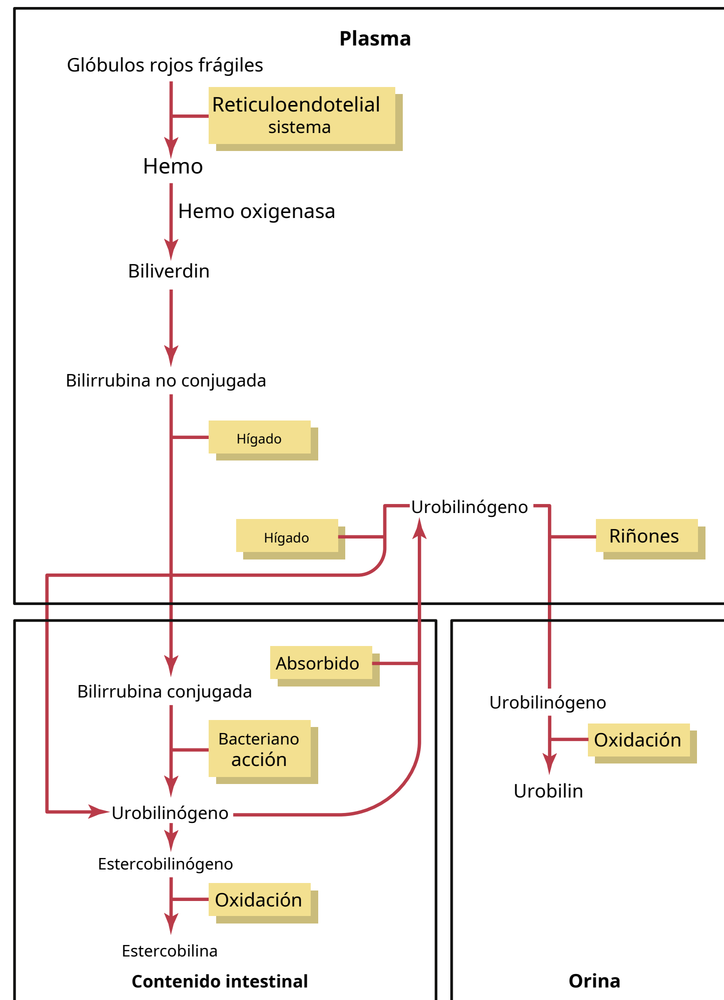


Figura 71-2. Formación y excreción de bilirrubina.

Formación y destino del urobilinógeno. Una vez en el interior tina, aproximadamente la mitad de la bilirrubina "conjugada" se convierte por acción bacteriana en *urobilinógeno,* que es altamente soluble. Parte del urobilinógeno se reabsorbe a través de la mucosa intestinal de regreso a la sangre, y la mayor parte se vuelve a excretar por el hígado de regreso al intestino, pero alrededor del 5% es excretado por los riñones a la orina. Después de la exposición al aire en la orina, el urobilinógeno se oxida a*urobilina;* alternativamente, en las heces, se altera y oxida para formar *estercobilina.* Estas interrelaciones de la bilirrubina y los otros productos de bilirrubina se muestran en **Figura 71-2.**.

Ictericia: exceso de bilirrubina en el líquido extracelular

Ictericia se refiere a un tinte amarillento de los tejidos corporales, incluido el color amarillento de la piel y los tejidos profundos. La causa habitual de ictericia son grandes cantidades de bilirrubina en los líquidos extracelulares, ya sea bilirrubina conjugada o no conjugada. La concentración plasmática normal de bilirrubina, que es casi en su totalidad la forma no conjugada, promedia 0,5 mg / dl de plasma. En determinadas condiciones anormales, esta cantidad puede llegar hasta 40 mg /
dl, y gran parte puede convertirse en conjugado. Por lo general, la piel comienza a tener ictericia cuando la concentración aumenta a aproximadamente tres veces lo normal, es decir, por encima de 1,5 mg / dl.

Las causas comunes de ictericia son (1) mayor destrucción de glóbulos rojos, con liberación rápida de bilirrubina a la sangre, y (2) obstrucción de los conductos biliares o daño a las células del hígado, de modo que ni siquiera las cantidades habituales de bilirrubina pueden excretarse en el tracto gastrointestinal. Estos dos tipos de ictericia se denominan, respectivamente,*ictericia hemolítica* y *ictericia obstructiva.*

La ictericia hemolítica es causada por hemólisis del rojo Células de sangre. En la ictericia hemolítica, la función excretora del hígado no se altera, pero los glóbulos rojos se hemolizan tan rápidamente que las células hepáticas simplemente no pueden excretar la bilirrubina tan rápidamente como se forma. Por tanto, la concentración plasmática de bilirrubina libre se eleva a niveles superiores a los normales. Asimismo, la tasa de formación de*urobilinógeno* en el intestino aumenta considerablemente y gran parte de este urobilinógeno se absorbe en la sangre y luego se excreta en la orina.

La ictericia obstructiva es causada por obstrucción de la bilis Conductos o enfermedad hepática. En ictericia obstructiva causada por obstrucción de los conductos biliares (que ocurre con mayor frecuencia cuando un cálculo biliar o cáncer bloquea el conducto biliar común) o por daño a las células hepáticas (que ocurre en *hepatitis*), la tasa de formación de bilirrubina es normal, pero la bilirrubina formada no puede pasar de la sangre a los intestinos. La bilirrubina no conjugada aún ingresa a las células del hígado y se conjuga de la manera habitual. Esta bilirrubina conjugada se devuelve luego a la sangre, probablemente por ruptura de los canalículos biliares congestionados y vaciado directo de la bilis hacia la linfa que sale del hígado. Por lo tanto,*la mayoría*

de la bilirrubina en el plasma se convierte en el tipo conjugado en lugar del tipo no conjugado en la ictericia obstructiva.

Diferencias diagnósticas entre hemolíticos y obstétricos ictericia estructural. Las pruebas de laboratorio químico se pueden utilizar para diferenciar entre bilirrubina conjugada y no conjugada en el plasma. En la ictericia hemolítica, casi toda la bilirrubina está en forma "no conjugada"; en la ictericia obstructiva, se encuentra principalmente en la forma "conjugada". Una prueba llamada *reacción de van den bergh* se puede utilizar para diferenciar entre los dos.

Cuando se produce una obstrucción total del flujo de bilis, la bilirrubina no puede llegar a los intestinos para ser convertida en urobilinógeno por las bacterias. Por lo tanto, el urobilinógeno no se reabsorbe en la sangre y los riñones no pueden eliminarlo a la orina. En consecuencia, en*total* ictericia obstructiva, las pruebas de urobilinógeno en la orina son completamente negativas. Además, las heces se vuelven de color arcilla debido a la falta de estercobilina y otros pigmentos biliares.

Otra diferencia importante entre la bilirrubina conjugada y no conjugada es que los riñones pueden excretar pequeñas cantidades de bilirrubina conjugada altamente soluble pero no la bilirrubina no conjugada unida a albúmina. Por tanto, en la ictericia obstructiva grave, aparecen cantidades significativas de bilirrubina conjugada en la orina. Este fenómeno se puede demostrar simplemente agitando la orina y observando la espuma, que se torna de un amarillo intenso. Por lo tanto, al comprender la fisiología de la excreción de bilirrubina por el hígado y mediante el uso de algunas pruebas simples, a menudo es posible diferenciar entre múltiples tipos de enfermedades hemolíticas y enfermedades hepáticas, así como determinar la gravedad de la enfermedad.

Bibliografía

Alves-Bezerra M, Cohen DE: metabolismo de triglicéridos en el hígado. Compr Physiol 8: 1, 2017.

Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M: De NASH a HCC: conceptos actuales y desafíos futuros. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 16: 411, 2019.

Bajaj JS: Alcohol, enfermedad hepática y microbiota intestinal. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 16: 235, 2019.

Bernal W, Wendon J: Insuficiencia hepática aguda. N Engl J Med 369: 2525, 2013.

Boyer JL: Formación y secreción de bilis. Compr Physiol 3: 1035, 2013. Boyle M, Masson S, Anstee QM: Los impactos bidireccionales del consumo de alcohol y el síndrome metabólico: cofactores de la enfermedad del hígado graso progresivo. J Hepatol 68: 251, 2018.

Cordero-Espinoza L, Huch M: El acto de equilibrio del hígado: regeneración tisular versus fibrosis. J Clin Invest 128: 85, 2018.

Diehl AM, Día C: Causa, patogenia y tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica. N Engl J Med 377: 2063, 2017.

Dixon LJ, Barnes M, Tang H, et al: células de Kupffer en el hígado. Compr Physiol 3: 785, 2013.

Fabris L, Fiorotto R, Spirli C et al: patobiología de las enfermedades biliares hereditarias: una hoja de ruta para comprender las enfermedades hepáticas adquiridas. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 16: 497, 2019.

Gilgenkrantz H, Collin de l'Hortet A: Comprensión de la regeneración hepática: de los mecanismos a la medicina regenerativa. Soy J Pathol 188: 1316, 2018.

Gracia-Sancho J, Marrone G, Fernández-Iglesias A: Microcirculación hepática y mecanismos de hipertensión portal. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 16: 221, 2019.

Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ: Mecanismos de desarrollo de NAFLD y estrategias terapéuticas. Nat Med 24: 908, 2018.

Jenne CN, Kubes P: Vigilancia inmunitaria por el hígado. Nat Immunol 14: 996, 2013.

Koyama Y, Brenner DA: Inflamación y fibrosis hepática. J Clin Invest 127: 55, 2017.

Krenkel O, Tacke F: macrófagos hepáticos en la homeostasis y la enfermedad de los tejidos. Nat Rev Immunol 17: 306, 2017.

Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al: Papel de los ácidos biliares y los receptores de ácidos biliares en la regulación metabólica. Physiol Rev 89: 147, 2009.

Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI: El papel de los lípidos hepáticos en la resistencia a la insulina hepática y la diabetes tipo 2. Nature 510: 84, 2014.

Preidis GA, Kim KH, Moore DD: Los receptores nucleares sensibles a nutrientes PPARα y FXR controlan el equilibrio energético del hígado. J Clin Invest 127: 1193, 2019.

Sanyal AJ: Perspectivas pasadas, presentes y futuras en la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 16: 377, 2019. Shetty S, Lalor PF, Adams DH: Células endoteliales sinusoidales hepáticas: guardianes de la inmunidad hepática. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 15: 555, 2018.

Sørensen KK, Simon-Santamaria J, McCuskey RS, Smedsrød B: células endoteliales sinusoidales hepáticas. Compr Physiol 5: 1751, 2015.

Tripodi A, Mannucci PM: La coagulopatía de la enfermedad hepática crónica. N Engl J Med 365: 147, 2011.



CAPÍTULO 7 2

Equilibrios dietéticos; Regulación de la alimentación; Obesidad y hambre; Vitaminas y minerales

CONSUMO Y SALIDA DE ENERGÍA EQUILIBRADOS EN CONDICIONES DE ESTADO ESTACIONARIO

Las proteínas, los carbohidratos y las grasas de la dieta proporcionan energía para diversas funciones corporales o para su almacenamiento y uso posterior. La estabilidad del peso y la composición corporal durante períodos prolongados requiere que la ingesta y el gasto de energía de una persona estén equilibrados. Cuando una persona está sobrealimentada y la ingesta energética supera constantemente el gasto, la mayor parte del exceso de energía se almacena en forma de grasa y aumenta el peso corporal; a la inversa, la pérdida de masa corporal y el hambre se producen cuando la ingesta de energía es insuficiente para satisfacer las necesidades metabólicas del cuerpo.

Debido a que los diferentes alimentos contienen diferentes proporciones de proteínas, carbohidratos, grasas, minerales y vitaminas, también se debe mantener un equilibrio adecuado entre estos componentes para que todos los sistemas metabólicos del cuerpo puedan recibir los materiales necesarios. Este capítulo analiza los mecanismos mediante los cuales se regula la ingesta de alimentos de acuerdo con las necesidades metabólicas del cuerpo y algunos de los problemas para mantener el equilibrio entre los diferentes tipos de alimentos.

Equilibrios dietéticos

Energía disponible en los alimentos

La energía liberada de cada gramo de carbohidrato a medida que se oxida a dióxido de carbono y agua es de 4.1 calorías (1 caloría equivale a 1 kilocaloría), y la que se libera de la grasa es 9.3 Calorías. La energía liberada del metabolismo de la proteína de la dieta promedio cuando cada gramo se oxida a dióxido de carbono, agua y urea es de 4.35 calorías. Además, estas sustancias varían en los porcentajes promedio que se absorben en el tracto gastrointestinal: aproximadamente el 98% de los carbohidratos, el 95% de las grasas y el 92% de las proteínas. Por lo tanto, el promedio *energía fisiológicamente disponible* en cada gramo de estos tres productos alimenticios es el siguiente:

	Calorías
Carbohidrato	4
gordo	9
Proteína	4

Aunque existe una variación considerable entre diferentes individuos, e incluso en la misma persona de un día a otro, la dieta habitual de los estadounidenses proporciona alrededor del 15% de la ingesta total de energía de las proteínas, el 40% de las grasas y el 45% de los carbohidratos. En la mayoría de los países no occidentales, la cantidad de energía derivada de los carbohidratos supera con creces la derivada de las proteínas y grasas. De hecho, en algunas partes del mundo donde la carne es escasa, la energía recibida de las grasas y proteínas combinadas no puede ser mayor del 15% al 20%.

Cuadro 72-1 enumera las composiciones de alimentos seleccionados, demostrando especialmente las altas proporciones de grasas y proteínas en los productos grasos y la alta proporción de carbohidratos en la mayoría de los productos vegetales y de cereales. La grasa es engañosa en la dieta porque generalmente existe casi en un 100% de grasa, mientras que las proteínas y los carbohidratos se mezclan en medios acuosos, por lo que cada uno de estos normalmente representa menos del 25% del peso total. Por lo tanto, la grasa de una porción de mantequilla mezclada con una ración completa de papa a veces contiene tanta energía como la papa misma.

El requerimiento diario promedio de proteínas es de 30 a 50 gramos. Diariamente se degradan entre 20 y 30 gramos de las proteínas corporales y se utilizan para producir otras sustancias químicas corporales. Por tanto, todas las células deben seguir formando nuevas proteínas que sustituyan a las que se están destruyendo, y para ello es necesario un aporte de proteínas en la dieta. Una persona promedio puede mantener reservas normales de proteína si el *la ingesta diaria es superior a 30 a 50 gramos*.

Algunas proteínas tienen cantidades inadecuadas de ciertos aminoácidos esenciales y, por lo tanto, no pueden usarse para reemplazar las proteínas degradadas. Tales proteínas se llaman *proteínas parciales*, y cuando están presentes en grandes cantidades en la dieta, el requerimiento diario de proteínas es mucho mayor de lo normal. En general, las proteínas derivadas de alimentos de origen animal son más completas que las proteínas derivadas de fuentes vegetales y de cereales. Por ejemplo, la proteína del maíz tiene cantidades inadecuadas de triptófano y lisina, dos de los aminoácidos esenciales. Por lo tanto, las personas que consumen harina de maíz como su principal fuente de proteínas a veces desarrollan el síndrome de deficiencia de proteínas llamado*kwashiorkor*, que consiste en retraso del crecimiento, letargo, mentalidad deprimida y edema causado por una concentración baja de proteínas plasmáticas. Por otro lado, las legumbres alimentarias, como los garbanzos y los frijoles, proporcionan una fuente relativamente rica de triptófano y lisina, pero contienen cantidades inadecuadas de metionina, otro aminoácido esencial. Por lo tanto, el

Cuadro 72-1 Contenido de proteínas, grasas y carbohidratos de diferentes alimentos

Comida	Proteína (%)	Gordo (%)	Carbohidrato (%)	Valor de combustible por 100 gramos (calorías)
Manzanas	0,3	0.4	14,9	64
Espárragos	2.2	0,2	3.9	26
Tocino, grasa	6.2	76,0	0,7	712
Tocino, asado	25,0	55,0	1.0	599
Carne de res (promedio)	17,5	22,0	1.0	268
Remolacha, fresca	1,6	0,1	9,6	46
Pan, blanco	9.0	3.6	49,8	268
Manteca	0,6	81,0	0.4	733
Repollo	1.4	0,2	5.3	29
Zanahorias	1.2	0,3	9.3	45
Nueces de anacardo	19,6	47,2	26,4	609
Queso, cheddar, pollo	23,9	32,3	1,7	393
americano, total comestible	21,6	2,7	1.0	111
Chocolate	5.5	52,9	18.0	570
Maiz)	10.0	4.3	73,4	372
Eglefino	17.2	0,3	0,5	72
Cordero, pierna (promedio)	18.0	17,5	1.0	230
Leche fresca entera	3,5	3.9	4.9	69
Melaza	0.0	0.0	60,0	240
Avena, seca, cruda	14,2	7.4	68,2	396
Naranjas	0,9	0,2	11,2	50
Miseria	26,9	44,2	23,6	600
Guisantes, frescos	6,7	0.4	17,7	101
Jamón de cerdo	15,2	31.0	1.0	340
Patatas	2.0	0,1	19,1	85
Espinacas	2.3	0,3	3.2	25
Fresas	0,8	0,6	8.1	41
Tomates	1.0	0,3	4.0	23
Atún enlatado	24,2	10,8	0,5	194
Nueces, Inglés	15.0	64,4	15,6	702

las proteínas del maíz y las legumbres se complementan y juntas aportan todos los aminoácidos esenciales de la dieta.

Los carbohidratos y las grasas actúan como "protectoresparentales". Cuando La dieta de una persona contiene una gran cantidad de carbohidratos y grasas, casi toda la energía del cuerpo se deriva de estas dos sustancias y poca de las proteínas. Por lo tanto, se dice que los carbohidratos y las grasas son*ahorradores de proteínas*. Por el contrario, en el estado de inanición, después de que se han agotado los carbohidratos y las grasas, las reservas de proteínas del cuerpo se consumen rápidamente para obtener energía, a veces a tasas cercanas a varios cientos de gramos por día en lugar de la tasa diaria normal de 30 a 50 gramos.

Métodos para determinar la utilización metabólica de carbohidratos, grasas y proteínas

"Cociente respiratorio", la relación entre la producción de dióxido de carbono y la utilización de oxígeno, se puede utilizar para estimar Aprovechamiento de grasas y carbohidratos de mate. Cuando carbohidratos Los hidratos de carbono se metabolizan con oxígeno, se forma exactamente una molécula de dióxido de carbono por cada molécula de oxígeno consumida. Esta relación entre la producción de dióxido de carbono y el uso de oxígeno se denomina*cociente respiratorio*, por lo que el cociente respiratorio de carbohidratos es 1.0.

Cuando la grasa se oxida en las células del cuerpo, se forma un promedio de 70 moléculas de dióxido de carbono por cada 100 moléculas de oxígeno consumidas. Por tanto, el cociente respiratorio para el metabolismo de las grasas tiene un promedio de 0,70. Cuando las células oxidan las proteínas, el cociente respiratorio medio es 0,80. La razón por la que los cocientes respiratorios de grasas y proteínas son más bajos que los de los carbohidratos es que se requiere que una parte del oxígeno metabolizado con estos alimentos se combine con el exceso de átomos de hidrógeno presentes en sus moléculas, por lo que se forma menos dióxido de carbono en relación con el oxígeno utilizado.

Veamos ahora cómo se puede utilizar el cociente respiratorio para determinar la utilización relativa de diferentes alimentos por

el cuerpo. Primero, recuerde deCapítulo 40 que la producción de dióxido de carbono por los pulmones dividida por la absorción de oxígeno durante el mismo período se llama *relación de intercambio respiratorio*. Durante un período de 1 hora o más, la relación de intercambio respiratorio es exactamente igual al cociente respiratorio promedio de las reacciones metabólicas en todo el cuerpo. Si una persona tiene un cociente respiratorio de 1,0, está metabolizando carbohidratos casi exclusivamente, porque los cocientes respiratorios para el metabolismo de grasas y proteínas son considerablemente inferiores a 1,0. Asimismo, cuando el cociente respiratorio es de aproximadamente 0,70, el cuerpo metaboliza principalmente grasas, con exclusión de los carbohidratos y las proteínas. Y, finalmente, si ignoramos la cantidad normalmente pequeña de metabolismo de las proteínas, los cocientes respiratorios entre 0,70 y 1,0 describen las proporciones aproximadas de metabolismo de carbohidratos a grasas. Para ser más exactos, primero se puede determinar la utilización de proteínas midiendo la excreción de nitrógeno, como se explica en la siguiente sección. Luego,

Algunos de los hallazgos importantes de los estudios de cocientes respiratorios son los siguientes:

1. Inmediatamente después de una comida mixta que contiene carbohidratos, así como proteínas y grasas, casi todos los alimentos que se metabolizan son carbohidratos, por lo que el cociente respiratorio en ese momento se acerca a 1.0.
2. Aproximadamente de 8 a 10 horas después de una comida, el cuerpo ya ha consumido la mayoría de los carbohidratos disponibles y el cociente respiratorio se acerca al del metabolismo de las grasas, alrededor de 0,70.
3. En la diabetes mellitus no tratada, las células del cuerpo pueden usar pocos carbohidratos bajo cualquier condición porque se requiere insulina para esta utilización. Por lo tanto, cuando la diabetes es grave, la mayor parte del tiempo el cociente respiratorio permanece cercano al del metabolismo de las grasas, que es 0,70.

La excreción de nitrógeno se puede utilizar para evaluar la concentración de proteínas tabolismo. La proteína promedio contiene aproximadamente un 16% de nitrógeno. Durante el metabolismo de las proteínas, aproximadamente el 90% de este nitrógeno se excreta en la orina en forma de urea, ácido úrico, creatinina y otros productos nitrogenados. El 10% restante se excreta en las heces. Por lo tanto, la tasa de degradación de proteínas en el cuerpo se puede estimar midiendo la cantidad de nitrógeno en la orina, luego agregando un 10% para el nitrógeno excretado en las heces y multiplicándolo por 6.25 (es decir, 100/16) para estimar el total cantidad de metabolismo de proteínas en gramos por día. Por lo tanto, la excreción de 8 gramos de nitrógeno en la orina cada día significa que se han producido aproximadamente 55 gramos de degradación de proteínas. Si la ingesta diaria de proteínas es menor que la degradación diaria de proteínas, se dice que la persona tiene un*balance de nitrógeno negativo*, lo que significa que las reservas de proteínas de su cuerpo están disminuyendo a diario.

REGULACIÓN DE LA INGESTA DE ALIMENTOS Y ALMACENAMIENTO DE ENERGÍA

La estabilidad de la masa y la composición total del cuerpo durante períodos prolongados requiere que la ingesta energética coincida con el gasto energético. Como se discutió enCapítulo 73, solo alrededor del 27% de la energía ingerida normalmente llega a los sistemas funcionales de las células, y gran parte de esta energía se convierte finalmente en calor, que se genera como resultado del metabolismo de las proteínas, la actividad muscular y las actividades de los diversos órganos y tejidos del cuerpo. El exceso de ingesta de energía se almacena principalmente en forma de grasa, mientras que un déficit de ingesta de energía provoca la pérdida de la masa corporal total hasta que el gasto de energía finalmente iguala la ingesta de energía o se produce la muerte.

Aunque existe una variabilidad considerable en la cantidad de almacenamiento de energía (es decir, masa grasa) en diferentes individuos, el mantenimiento de un suministro de energía adecuado es necesario para la supervivencia. Por tanto, el organismo está dotado de potentes sistemas de control fisiológico que ayudan a mantener un aporte energético adecuado. Los déficits de reservas de energía, por ejemplo, activan rápidamente múltiples mecanismos que causan hambre y llevan a una persona a buscar comida. En los atletas y trabajadores, el gasto de energía para el alto nivel de actividad muscular puede llegar a las 10,000 calorías por día, en comparación con solo alrededor de 2000 calorías por día para las personas sedentarias. Por tanto, un gran gasto energético asociado con el trabajo físico suele estimular aumentos igualmente importantes en la ingesta calórica.

¿Cuáles son los mecanismos fisiológicos que detectan los cambios en el equilibrio energético e influyen en la búsqueda de alimentos? El mantenimiento de un suministro de energía adecuado en el cuerpo es tan crítico que existen múltiples sistemas de control a corto y largo plazo que regulan no solo la ingesta de alimentos, sino también el gasto de energía y las reservas de energía. En las siguientes secciones describimos algunos de estos sistemas de control y su funcionamiento en condiciones fisiológicas, así como en los estados de obesidad e inanición.

LOS CENTROS NEURALES REGULAN LA INGESTA DE ALIMENTOS

La sensacion de *hambre* se asocia con un deseo de comida y varios otros efectos fisiológicos, como contracciones rítmicas del estómago e inquietud, que hacen que la persona busque comida. De una persona*el apetito es un deseo por la comida*, a menudo de un tipo particular, y es útil para ayudar a elegir la calidad de los alimentos que se van a consumir. Si la búsqueda de alimentos tiene éxito, la sensación de*saciedad* ocurre. Cada uno de estos sentimientos está influenciado por factores ambientales y culturales, así como por controles fisiológicos que influyen en centros específicos del cerebro, especialmente el hipotálamo.

El hipotálamo contiene centros de hambre y saciedad. Varios centros neuronales del hipotálamo participan en el control de la ingesta de alimentos. los*Los núcleos laterales del hipotálamo sirven como centro de alimentación,* y la estimulación de esta área hace que un animal coma vorazmente *(hiperfagia)*. Por el contrario, la destrucción del hipotálamo lateral provoca falta de deseo por la comida y progresiva *inanición,* una condición caracterizada por una marcada pérdida de peso, debilidad muscular y disminución del metabolismo. El centro de alimentación hipotalámico lateral funciona excitando los motores para buscar comida.

los *Los núcleos ventromediales del hipotálamo sirven como un importante centro de saciedad.*. Se cree que este centro da una sensación de satisfacción nutricional que inhibe el centro de alimentación. La estimulación eléctrica de esta región puede provocar una completa saciedad, e incluso en presencia de alimentos muy apetitosos, el animal se niega a comer.*(afagia)*. En cambio,

La destrucción de los núcleos ventromediales provoca una alimentación voraz y continua hasta que el animal se vuelve extremadamente obeso, llegando a pesar a veces hasta cuatro veces lo normal.

los *paraventricular, dorsomedial*, y *núcleos arqueados* del hipotálamo también juegan un papel importante en la regulación de la ingesta de alimentos. Por ejemplo, las lesiones de los núcleos paraventriculares a menudo provocan una alimentación excesiva, mientras que las lesiones de los núcleos dorsomediales suelen deprimir la conducta alimentaria. Como se discutirá más adelante, los núcleos arqueados son los sitios en el hipotálamo donde convergen múltiples hormonas liberadas por el tracto gastrointestinal y el tejido adiposo para regular la ingesta de alimentos, así como el gasto de energía.

Se produce mucha interferencia química entre las neuronas del hipotálamo y, juntos, estos centros coordinan los procesos que controlan la conducta alimentaria y la percepción de saciedad. Estos núcleos hipotalámicos también influyen en la secreción de varias hormonas que son importantes para regular el equilibrio energético y el metabolismo, incluidas las de la tiroides y las glándulas suprarrenales, así como las células de los islotes pancreáticos.

El hipotálamo recibe (1) señales neurales del tracto gastrointestinal que proporcionan información sensorial sobre el llenado del estómago; (2) señales químicas de los nutrientes en la sangre (glucosa, aminoácidos y ácidos grasos) que significan saciedad; (3) señales de hormonas gastrointestinales; (4) señales de hormonas liberadas por el tejido adiposo; y (5) señales de la corteza cerebral (vista, olfato y gusto) que influyen en la conducta alimentaria. Algunas de estas entradas al hipotálamo se muestran en**Figura 72-1.**.

Los centros hipotalámicos de alimentación y saciedad tienen una alta densidad de receptores para neurotransmisores y hormonas que influyen en la conducta alimentaria. Algunas de las muchas sustancias que se ha demostrado que alteran el apetito y la conducta alimentaria en estudios experimentales se enumeran en**Cuadro 72-2** y generalmente se clasifican como (1) *orexigénico* sustancias que estimulan la alimentación o (2) *anorexigénico* Sustancias que inhiben la alimentación.

Neuronas y neurotransmisores del hipotálamo que estimulan o inhiben la alimentación. Dos tipos distintos de neuronas en los núcleos arqueados del hipotálamo son especialmente importantes como controladores tanto del apetito como del gasto de energía (**Figura 72-2.**): (1) *pro-opiomelanocortina* (POMC) *neuronas* que producen la hormona estimulante de los melanocitos α (α-MSH) junto con la transcripción relacionada con la cocaína y la anfetamina (CART); y 2)*neuronas que producen las sustancias orexigénicas neuropéptido Y* (NPY) *y proteína relacionada con agutí* (AGRP). La activación de las neuronas POMC disminuye la ingesta de alimentos y aumenta el gasto energético, mientras que la activación de las neuronas NPY-AGRP tiene los efectos opuestos, aumentando la ingesta de alimentos y reduciendo el gasto energético. Se produce una considerable conversación cruzada entre estas neuronas y, como se analiza más adelante, las neuronas POMC / CART y AGRP / NPY parecen ser los principales objetivos de varias hormonas que regulan el apetito, entre ellas*leptina*, *insulina*, *colecistoquinina* (CCK) y *grelina*. De hecho, las neuronas de los núcleos arqueados parecen ser un sitio de convergencia de muchas de las señales nerviosas y periféricas que regulan las reservas de energía.

Las neuronas POMC liberan α-MSH, que luego actúa sobre *receptores de melanocortina* se encuentra especialmente en las neuronas del *núcleos paraventriculares*. Aunque existen al menos cinco subtipos de receptores de melanocortina (MCR),*MCR-3* y *MCR-4* son especialmente importantes para regular la ingesta de alimentos y el equilibrio energético. La activación de estos receptores reduce la ingesta de alimentos al tiempo que aumenta el gasto energético. Por el contrario, la inhibición de MCR-3 y MCR-4 aumenta en gran medida la ingesta de alimentos y disminuye el gasto energético. El efecto de la activación de MCR-4 para aumentar el gasto energético parece estar mediado, al menos en parte, por la activación de las vías neuronales que se proyectan desde los núcleos paraventriculares al*núcleo tractus solitario* (NTS) y estimulan la actividad del sistema nervioso simpático. Sin embargo, las neuronas POMC y MCR-4 también se encuentran en las neuronas del tronco encefálico, incluida la NTS, donde también regulan la ingesta de alimentos y el gasto energético.

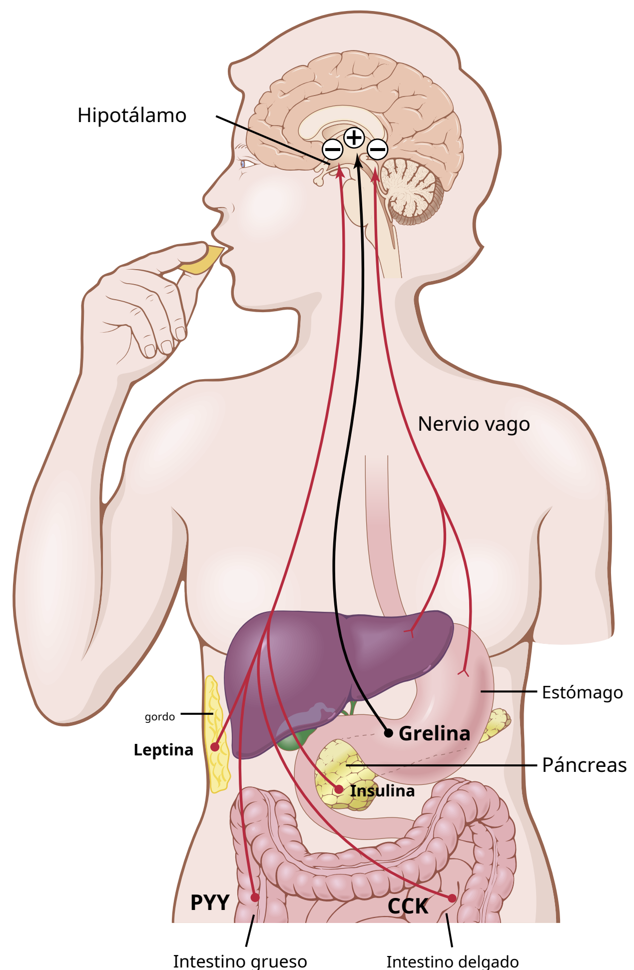


Figura 72-1. Mecanismos de retroalimentación para el control de la ingesta alimentaria. Los receptores de estiramiento en el estómago activan las vías sensoriales aferentes en el nervio vago e inhiben la ingesta de alimentos. El péptido YY (PYY), la colecistoquinina (CCK) y la insulina son hormonas gastrointestinales que se liberan por la ingestión de alimentos y suprimen la alimentación posterior. La grelina es liberada por el estómago, especialmente durante el ayuno, y estimula el apetito. La leptina es una hormona producida en cantidades crecientes por las células grasas a medida que aumentan de tamaño. Inhibe la ingesta de alimentos.

Cuadro 72-2 Neurotransmisores y hormonas que influyen en los centros de alimentación y saciedad en el Hipotálamo

Disminuir la alimentación **(Anorrexigénico)**	Aumentar la alimentación **(Orexigénico)**
Hormona estimulante de los melanocitos α	Neuropéptido Y
Leptina	Proteína relacionada con el agutí
Serotonina	Concentrador de melanina hormona
Noradrenalina	Orexinas A y B
Hormona liberadora de corticotropina	Endorfinas
Insulina	Galanina
Colecistoquinina	Aminoácidos (glutamato y ácido γ-aminobutírico)
Péptido similar al glucagón	Cortisol
Cocaína- y anfetamina- transcripción regulada	Grelina
Péptido YY	Endocannabinoides

El sistema de melanocortina hipotalámico-tronco encefálico juega un papel importante en la regulación de las reservas de energía del cuerpo, y la señalización defectuosa de esta vía se asocia con obesidad extrema. De hecho, mutaciones de *POMC* y *MCR-4* representan las causas monogénicas (de un solo gen) más comunes de la obesidad humana, y algunos estudios sugieren que *POMC* y *MCR-4* las mutaciones pueden representar entre el 5% y el 6% de la obesidad grave de aparición temprana en los niños. Por el contrario, la activación excesiva del sistema de melanocortina reduce el apetito. Algunos estudios sugieren que esta activación puede desempeñar un papel en la pérdida del apetito por la comida.*(anorexia)* asociado con infecciones graves, tumores cancerosos o uremia.

El AGRP liberado por las neuronas orexigénicas del hipotálamo es un antagonista natural de MCR-3 y MCR-4 y probablemente aumenta la alimentación al inhibir los efectos de α-MSH para estimular los receptores de melanocortina (ver **Figura 72-2.**). Aunque el papel de AGRP en el control fisiológico normal de la ingesta de alimentos no está claro, la formación excesiva de AGRP en ratones y humanos debido a mutaciones genéticas se asocia con una mayor ingesta de alimentos y obesidad.

El NPY también se libera de las neuronas orexigénicas de los núcleos arqueados. Cuando las reservas de energía del cuerpo son bajas,

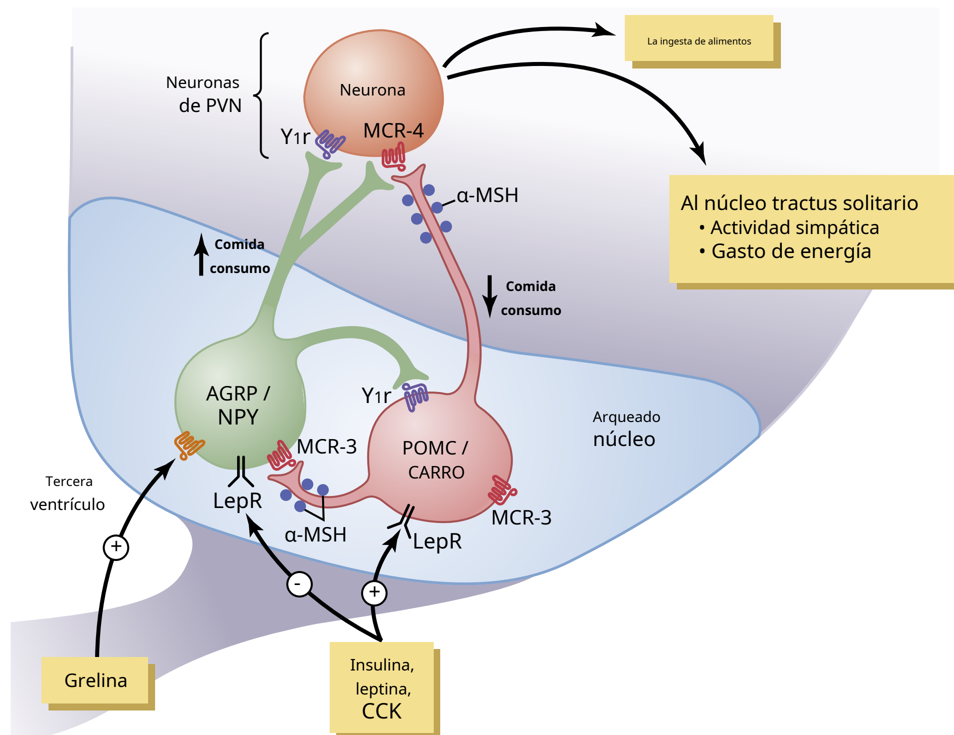


Figura 72-2. Control del equilibrio energético por dos tipos de neuronas de los núcleos arqueados: (1) neuronas pro-opiomelanocortina (POMC) que liberan la hormona estimulante de los melanocitos α (α-MSH) y la transcripción regulada por cocaína y anfetamina (CART), disminuyendo ingesta de alimentos y aumento del gasto energético; y (2) neuronas que producen proteína relacionada con agutí (AGRP) y neuropéptido Y (NPY), aumentando la ingesta de alimentos y reduciendo el gasto energético. La α-MSH liberada por las neuronas POMC estimula los receptores de melanocortina (MCR-3 y MCR-4) en los núcleos paraventriculares (PVN), que luego activan las vías neuronales que se proyectan al núcleo del tracto solitario y aumentan la actividad simpática y el gasto energético. AGRP actúa como antagonista de MCR-4. La insulina, la leptina y la colecistoquinina (CCK) son hormonas que inhiben las neuronas AGRP-NPY y estimulan las neuronas POMC-CART adyacentes. reduciendo así la ingesta de alimentos. La grelina, una hormona secretada por el estómago, activa AGRP-NPY neuronas y estimula la ingesta de alimentos. LepR, receptor de leptina; Y1r, neuropéptido Y1 receptor. *(Modificado de Barsh GS, Schwartz MW: Enfoques genéticos para estudiar el balance energético: percepción e integración. Nat Rev Genet 3: 589, 2002.)*

Las neuronas orexigénicas se activan para liberar NPY, que estimula el apetito. Al mismo tiempo, se reduce la activación de las neuronas POMC, lo que disminuye la actividad de la vía de la melanocortina y estimula aún más el apetito.

Centros neuronales que influyen en el proceso mecánico de alimentación. Otro aspecto de la alimentación es el acto mecánico del proceso de alimentación. Si el cerebro se secciona debajo del hipotálamo pero por encima del mesencéfalo, el animal aún puede realizar las características mecánicas básicas del proceso de alimentación. Puede salivar, lamerse los labios, masticar y tragar. Por lo tanto,*La mecánica real de la alimentación está controlada por centros en el tronco del encéfalo.*. La función de los otros centros en la alimentación, entonces, es controlar la cantidad de ingesta de alimentos y estimular la actividad de estos centros de mecánica de la alimentación.

Los centros neuronales superiores al hipotálamo también juegan un papel importante en el control de la alimentación, particularmente en el control del apetito. Estos centros incluyen el *amígdala* y el *corteza prefrontal*, que están estrechamente relacionados con el hipotálamo. Recuerde de la discusión sobre el sentido del olfato enCapítulo 54 que porciones de la amígdala son una parte importante del sistema nervioso olfativo. Las lesiones destructivas en la amígdala han demostrado que algunas de sus áreas aumentan la alimentación, mientras que otras inhiben la alimentación. Además, la estimulación de algunas áreas de la amígdala provoca el acto mecánico de alimentarse. Un efecto importante de la destrucción de la amígdala en ambos lados del cerebro es una "ceguera psíquica" en la elección de los alimentos. En otras palabras, el animal (y presumiblemente también el ser humano) pierde al menos parcialmente el control del apetito que determina el tipo y la calidad de los alimentos que ingiere.

FACTORES QUE REGULAN LA CANTIDAD DE INGESTIÓN DE ALIMENTOS

La regulación de la cantidad de ingesta de alimentos se puede dividir en *regulación a corto plazo*, que se ocupa principalmente de evitar comer en exceso en cada comida, y *regulación a largo plazo*, que se ocupa principalmente del mantenimiento de cantidades normales de reservas de energía en el cuerpo.

Regulación a corto plazo de la ingesta de alimentos

Cuando una persona es impulsada por el hambre a comer rápida y rápidamente, ¿qué apaga el deseo de comer cuando ha comido lo suficiente? No ha habido tiempo suficiente para que se produzcan cambios en las reservas de energía del cuerpo, y se necesitan horas para que la sangre absorba suficientes factores nutricionales para provocar la inhibición necesaria de la alimentación. Sin embargo, es importante que la persona no coma en exceso y que coma una cantidad de alimentos que se aproxime a las necesidades nutricionales. Varios tipos de señales de retroalimentación rápida son importantes para estos propósitos, como se describe en las siguientes secciones.

El llenado gastrointestinal inhibe la alimentación. Cuando el tracto gastrointestinal se distiende, especialmente el estómago y el duodeno, estiran las señales inhibitorias. se transmiten principalmente a través de los vagi para suprimir los centros de alimentación, reduciendo así el deseo de comida y proporcionando un mecanismo de retroalimentación negativa para ayudar a limitar el tamaño de la comida (ver **Figura 72-1.**).

Los factores hormonales gastrointestinales suprimen la alimentación. *CCK,* que se libera principalmente en respuesta a las grasas y proteínas que ingresan al duodeno, ingresa a la sangre y actúa como una hormona que influye en varias funciones gastrointestinales, como la contracción de la vesícula biliar, el vaciamiento gástrico, la motilidad intestinal y la secreción de ácido gástrico, como se describe en los capítulos 63, 64, y 65. Sin embargo, CCK también activa receptores en los nervios sensoriales locales en el duodeno, enviando mensajes al cerebro a través del nervio vago que contribuyen a la saciedad y la interrupción de las comidas. El efecto de CCK es de corta duración y la administración crónica de CCK por sí sola no tiene un efecto importante sobre el peso corporal. Por lo tanto, la CCK funciona principalmente para evitar comer en exceso durante las comidas, pero es posible que no juegue un papel importante en la frecuencia de las comidas o en la energía total consumida.

Péptido YY (PYY) se secreta en todo el tracto gastrointestinal, pero especialmente en el íleon y el colon. La ingesta de alimentos estimula la liberación de PYY, con concentraciones en sangre que se elevan a niveles máximos de 1 a 2 horas después de ingerir una comida. Estos niveles máximos de PYY están influenciados por la cantidad y composición de los alimentos, observándose niveles más altos de PYY después de las comidas con un alto contenido de grasa. Aunque se ha demostrado que las inyecciones de PYY en ratones reducen la ingesta de alimentos durante 12 horas o más, la importancia de esta hormona gastrointestinal en la regulación del apetito en los seres humanos aún no está clara.

Por razones que no se comprenden del todo, la presencia de alimentos en los intestinos los estimula a secretar *péptido similar al glucagón* (GLP), que a su vez mejora la glucosa dependiente *insulina* producción y secreción del páncreas. Tanto el GLP como la insulina tienden a suprimir el apetito. Por lo tanto, ingerir una comida estimula la liberación de varias hormonas gastrointestinales que pueden inducir la saciedad y limitar la ingesta adicional de alimentos (ver**Figura 72-1.**).

La grelina, una hormona gastrointestinal, aumenta la alimentación. *Grelina* es una hormona liberada principalmente por el *células oxínticas* del estómago pero también, en mucha menor medida, por el intestino. Los niveles sanguíneos de grelina aumentan durante el ayuno, alcanzan su punto máximo justo antes de comer y luego disminuyen rápidamente después de una comida, lo que sugiere un posible papel en la estimulación de la alimentación. Además, la administración de grelina aumenta la ingesta de alimentos en animales de experimentación, lo que respalda aún más la posibilidad de que pueda ser una hormona orexigénica.

Los receptores orales miden la ingesta de alimentos. Cuando un animal con una fístula esofágica recibe grandes cantidades de alimento, aunque este alimento se pierde inmediatamente al exterior, el grado de hambre disminuye después de que una cantidad razonable de alimento haya pasado por la boca. Este efecto se produce a pesar de que el tracto gastrointestinal no se llena en lo más mínimo. Por lo tanto, varios "factores orales" relacionados con la alimentación, como la masticación, la salivación,

Se ha postulado que la deglución y la degustación "dosifican" la comida a medida que pasa por la boca, y después de que ha pasado una cierta cantidad, el centro de alimentación hipotalámico se inhibe. La inhibición causada por este mecanismo de dosificación, sin embargo, es considerablemente menos intensa y de menor duración —por lo general dura sólo de 20 a 40 minutos— que la inhibición causada por el llenado gastrointestinal.

Regulación de la ingesta de alimentos a mediano y largo plazo

Un animal que ha estado muerto de hambre durante mucho tiempo y luego se le presenta comida ilimitada, come una cantidad mucho mayor que un animal que ha estado en una dieta regular. Por el contrario, un animal que ha sido alimentado a la fuerza durante varias semanas come muy poco cuando se le permite comer según sus propios deseos. Así, los mecanismos de control biológico de la alimentación del cuerpo están orientados al estado nutricional del cuerpo, aunque múltiples factores conductuales, sociales y ambientales también influyen en la ingesta de alimentos en los seres humanos.

Efecto de las concentraciones sanguíneas de glucosa, aminoácidos y lípidos sobre el hambre y la alimentación. Se ha demostrado en estudios experimentales que una disminución en la concentración de glucosa en sangre causa hambre, lo que ha llevado a la llamada *Teoría glucostática del hambre y la regulación de la alimentación.*. Estudios similares han demostrado el mismo efecto para la concentración de aminoácidos en sangre y la concentración en sangre de productos de degradación de lípidos como los cetoácidos y algunos ácidos grasos, lo que conduce a la*aminoestático* y *lipoestático* teorías de la regulación. Es decir, cuando la disponibilidad de cualquiera de los tres tipos principales de alimentos disminuye, el deseo de alimentarse aumenta, y finalmente las concentraciones de metabolitos en sangre vuelven a la normalidad si se dispone de los alimentos adecuados.

Las siguientes observaciones de estudios neurofisiológicos de la función en áreas específicas del cerebro también apoyan las teorías glucostáticas, aminostáticas y lipoestáticas: (1) un aumento de sangre *glucosa* nivel *aumenta la velocidad de disparo de las neuronas glucorreceptoras en el centro de saciedad en los núcleos ventromedial y paraventricular del hipotálamo*, y (2) el mismo aumento en el nivel de glucosa en sangre simultáneamente *disminuye* el disparo de *neuronas sensibles a la glucosa* en el *centro del hambre del hipotálamo lateral*. Además, algunos aminoácidos y sustancias lipídicas afectan las tasas de activación de estas mismas neuronas u otras neuronas estrechamente asociadas.

Regulación de la temperatura y consumo de alimentos. Cuando un animal se expone al frío, tiende a aumentar la alimentación; cuando se expone al calor, tiende a disminuir su aporte calórico. Este fenómeno es causado por la interacción dentro del hipotálamo entre el sistema regulador de temperatura (ver Capítulo 74) y el sistema de regulación de la ingesta de alimentos. Esto es importante porque el aumento de la ingesta de alimentos en un animal frío (1) aumenta su tasa metabólica y (2) proporciona un aumento de grasa para el aislamiento, los cuales tienden a proteger contra el frío.

Las señales de retroalimentación del tejido adiposo regulan la ingesta de alimentos. La mayor parte de la energía almacenada en el cuerpo está formada por grasas, cuya cantidad puede variar considerablemente de una persona a otra. ¿Qué regula esta reserva de energía y por qué hay tanta variabilidad entre los individuos?

Los estudios en humanos y en animales de experimentación indican que el hipotálamo detecta el almacenamiento de energía a través de las acciones de *leptina*, una hormona peptídica liberada por los adipocitos. Cuando aumenta la cantidad de tejido adiposo (lo que indica un exceso de almacenamiento de energía), los adipocitos producen mayores cantidades de leptina, que se libera en la sangre. La leptina luego circula hacia el cerebro, donde se mueve a través de la barrera hematoencefálica por difusión facilitada y ocupa receptores de leptina en múltiples sitios en el hipotálamo, especialmente las neuronas POMC y AGRP / NPY de los núcleos arqueados y las neuronas de los núcleos paraventriculares, como así como neuronas en otras áreas del cerebro, incluido el tronco encefálico.

La estimulación de los receptores de leptina en estos núcleos del sistema nervioso central inicia múltiples acciones que disminuyen el almacenamiento de grasa, que incluyen (1) disminución de la producción en el hipotálamo de estimuladores del apetito, como *NPY* y *AGRP*; (2)*activación de las neuronas POMC*, provocando la liberación de α-MSH y la activación de los receptores de melanocortina; (3) aumento de la producción en el hipotálamo de sustancias, como *hormona liberadora de corticotropina*, que disminuyen la ingesta de alimentos; (4)*aumento de la actividad del nervio simpático* (a través de proyecciones neurales desde el hipotálamo a los centros vasomotores), lo que aumenta la tasa metabólica y el gasto energético; y (5)*disminución de la secreción de insulina* por las células beta pancreáticas, lo que disminuye el almacenamiento de energía. Por lo tanto, la leptina es un medio importante por el cual el tejido adiposo le indica al cerebro que se ha almacenado suficiente energía y que la ingesta de alimentos ya no es necesaria.

En ratones o seres humanos con mutaciones que hacen que sus células grasas sean incapaces de producir leptina o mutaciones que causan receptores de leptina defectuosos en el hipotálamo, se produce una hiperfagia marcada y obesidad mórbida. En la mayoría de los seres humanos obesos, sin embargo, no parece haber una deficiencia en la producción de leptina porque los niveles plasmáticos de leptina aumentan en proporción al aumento de la adiposidad. Por tanto, algunos fisiólogos creen que la obesidad puede estar asociada con *resistencia a la leptina*; es decir, los receptores de leptina o las vías de señalización posreceptor normalmente activadas por la leptina pueden ser resistentes a la activación por la leptina en personas obesas, que continúan comiendo en exceso a pesar de tener niveles muy altos de leptina.

Otra explicación del fracaso de la leptina para prevenir el aumento de la adiposidad en individuos obesos es que existen muchos sistemas redundantes que controlan la conducta alimentaria, así como factores sociales y culturales que pueden causar un consumo excesivo continuo de alimentos incluso en presencia de niveles altos de leptina.

Resumen de la regulación a largo plazo. Aunque nuestra información sobre los diferentes factores de retroalimentación en la regulación de la alimentación a largo plazo es imprecisa, podemos hacer la siguiente afirmación general: Cuando las reservas de energía de

el cuerpo cae por debajo de lo normal, los centros de alimentación del hipotálamo y otras áreas del cerebro se vuelven muy activos y la persona exhibe un aumento del hambre, así como el comportamiento de buscar comida. Por el contrario, cuando las reservas de energía (principalmente las reservas de grasa) ya son abundantes, la persona suele perder la sensación de hambre y desarrolla un estado de saciedad. Aunque no se comprenden completamente los sistemas precisos de retroalimentación que regulan la ingesta de alimentos y el gasto energético, en los últimos años se han logrado rápidos avances en este campo de investigación, con el descubrimiento de muchos nuevos factores orexigénicos y anorexigénicos.

Importancia de tener sistemas reguladores de alimentación tanto a largo como a corto plazo

El sistema regulador de la alimentación a largo plazo, que incluye todos los mecanismos de retroalimentación energética nutricional, ayuda a mantener reservas constantes de nutrientes en los tejidos, evitando que se vuelvan demasiado bajos o demasiado altos. Los estímulos regulatorios a corto plazo tienen otros dos propósitos. En primer lugar, tienden a hacer que la persona coma cantidades más pequeñas en cada sesión de alimentación, lo que permite que los alimentos pasen por el tracto gastrointestinal a un ritmo más constante para que sus mecanismos digestivos y de absorción puedan funcionar a un ritmo óptimo en lugar de sobrecargarse periódicamente. En segundo lugar, ayudan a evitar que la persona ingiera cantidades en cada comida que serían demasiado para los sistemas de almacenamiento metabólico una vez que se hayan absorbido todos los alimentos.

Obesidad

La obesidad se puede definir como un exceso de grasa corporal. Un marcador sustituto del contenido de grasa corporal es el índice de masa corporal (IMC), que se calcula como:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso en kilogramos}}{\text{Altura en metros}^2}$$

En términos clínicos, una persona con un IMC entre 25 y 29,9 kg / m^2 se considera sobrepeso, y una persona con un IMC mayor o igual a 30 kg / m^2 se considera obeso. El IMC no es una estimación directa de la adiposidad y no tiene en cuenta el hecho de que algunas personas tienen un IMC alto como resultado de una gran masa muscular. Una mejor manera de definir la obesidad es medir el porcentaje de grasa corporal total. La obesidad generalmente se define como un 25% o más de grasa corporal total en los hombres y un 35% o más de grasa corporal total en las mujeres. Aunque el porcentaje de grasa corporal se puede estimar con varios métodos, como la medición del grosor de los pliegues cutáneos, la impedancia bioeléctrica o el pesaje bajo el agua, estos métodos no se utilizan de forma rutinaria en la práctica clínica, donde el IMC se utiliza habitualmente para evaluar la obesidad.

El impacto adverso de la obesidad en el riesgo de diversos trastornos como cirrosis, hipertensión, ataque cardíaco, accidente cerebrovascular y enfermedad renal parece estar más estrechamente asociado con un aumento de la adiposidad visceral (abdominal) que con un mayor almacenamiento de grasa subcutánea o almacenamiento de grasa en la piel. las partes inferiores del cuerpo como las caderas. Por lo tanto, muchos médicos miden la circunferencia de la cintura o el diámetro abdominal sagital como indicadores de obesidad abdominal. En los Estados Unidos, una circunferencia de cintura superior a 102 centímetros en hombres y 88 centímetros en mujeres o una proporción cintura / cadera superior a 0,9 en hombres y 0,85 en mujeres a menudo se considera que indica obesidad abdominal en adultos.

La prevalencia de la obesidad en niños y adultos en los Estados Unidos y en muchos otros países industrializados está aumentando rápidamente, aumentando en más del 30% durante la última década. Aproximadamente el 70% de los adultos de 20 años o más en los Estados Unidos tienen sobrepeso o son obesos, y más del 35% de esos adultos son obesos.

La obesidad es el resultado de una mayor ingesta que el gasto de energía

Cuando ingresan al cuerpo mayores cantidades de energía (en forma de alimentos) de las que se gastan, el peso corporal aumenta y la mayor parte del exceso de energía se almacena en forma de grasa. Por lo tanto, la adiposidad excesiva (obesidad) es causada por una ingesta de energía en exceso de la producción de energía. Por cada 9,3 calorías de exceso de energía que queda en el cuerpo, se almacena aproximadamente 1 gramo de grasa.

La grasa se almacena principalmente en los adipocitos del tejido subcutáneo y en la cavidad intraperitoneal, aunque el hígado y otros tejidos del cuerpo a menudo acumulan cantidades importantes de lípidos en las personas obesas. Los procesos metabólicos involucrados en el almacenamiento de grasa se discutieron enCapítulo 69.

Anteriormente se creía que la cantidad de adipocitos podría aumentar sustancialmente solo durante la infancia y la niñez y que la ingesta excesiva de energía en los niños conducía a *obesidad hiperplásica,* asociado con un mayor número de adipocitos y sólo pequeños aumentos en el tamaño de los adipocitos. Por el contrario, se pensaba que el desarrollo de obesidad en adultos aumentaba solo el tamaño de los adipocitos, lo que resultaba en *obesidad hipertrófica*. Sin embargo, los estudios de investigación han demostrado que los nuevos adipocitos pueden diferenciarse de los preadipocitos similares a los fibroblastos en cualquier período de la vida y que el desarrollo de la obesidad en adultos se acompaña de un mayor número, así como un mayor tamaño, de adipocitos. Una persona extremadamente obesa puede tener hasta cuatro veces más adipocitos, cada uno con el doble de lípidos, que una persona delgada.

Una vez que una persona se vuelve obesa y se obtiene un peso estable, la ingesta de energía vuelve a ser igual a la producción de energía. Para que una persona pierda peso, la ingesta energética debe ser*menos* que el gasto energético.

Disminución de la actividad física y regulación anormal de la alimentación como causas de obesidad

Las causas de la obesidad son complejas. Aunque los genes juegan un papel importante en la programación de los poderosos mecanismos fisiológicos que regulan la ingesta de alimentos y el metabolismo energético, los factores ambientales y de estilo de vida pueden jugar un papel importante en muchas personas obesas. El rápido aumento de la prevalencia de la obesidad en los últimos 20 a 30 años enfatiza el importante papel del estilo de vida y los factores ambientales porque los cambios genéticos no podrían haber ocurrido tan rápidamente. Aún así, los factores genéticos pueden predisponer a muchas personas a las influencias ambientales que están impulsando la creciente prevalencia de la obesidad en la mayoría de los países industrializados y en desarrollo.

El estilo de vida sedentario es una de las principales causas de obesidad. Regu-
Se sabe que la actividad física y el entrenamiento físico prolongados aumentan la masa muscular y disminuyen la masa de grasa corporal, mientras que la actividad física inadecuada se asocia típicamente con una disminución de la masa muscular y un aumento de la adiposidad. Por ejemplo, los estudios han demostrado una estrecha asociación entre sedentarismo

comportamientos, como el tiempo excesivo frente a la pantalla (por ejemplo, mirar televisión) y la obesidad.

Aproximadamente entre el 25% y el 30% de la energía que usa cada día una persona promedio se destina a la actividad muscular y, en un trabajador, entre el 60% y el 70% se usa de esta manera. En las personas obesas, el aumento de la actividad física a menudo aumenta el gasto de energía más que la ingesta de alimentos, lo que resulta en una pérdida de peso significativa. Incluso un solo episodio de ejercicio extenuante puede aumentar el gasto de energía basal durante varias horas después de interrumpir la actividad física. Debido a que la actividad muscular es, con mucho, el medio más importante por el cual se gasta la energía en el cuerpo, el aumento de la actividad física es a menudo un medio eficaz para reducir las reservas de grasa.

El comportamiento de alimentación anormal es una causa importante de Obesidad. Aunque los poderosos mecanismos fisiológicos regulan la ingesta de alimentos, importantes factores ambientales, sociales y psicológicos también pueden causar conductas alimentarias anormales, ingesta excesiva de energía y obesidad.

Como se discutió anteriormente, la importancia de los factores ambientales es evidente por el rápido aumento de la prevalencia de la obesidad en la mayoría de los países industrializados, que ha coincidido con una abundancia de alimentos de alto contenido energético y estilos de vida sedentarios.

Los factores psicológicos y sociales pueden contribuir a la obesidad en algunas personas. Por ejemplo, las personas a menudo aumentan de peso durante o después de situaciones estresantes, como la muerte de un padre, una enfermedad grave o incluso una depresión mental. Parece que comer puede ser un medio para aliviar el estrés.

La sobrenutrición infantil puede contribuir a la Obesidad. Un factor que puede contribuir a la obesidad es la idea predominante de que los hábitos alimenticios saludables requieren tres comidas al día y que cada comida debe ser satisfactoria. Muchos niños pequeños se ven obligados a adoptar este hábito por padres demasiado solícitos, y los niños continúan practicándolo durante toda la vida.

La tasa de formación de nuevas células grasas es especialmente rápida en los primeros años de vida, y cuanto mayor es la tasa de almacenamiento de grasa, mayor es la cantidad de células grasas. El número de células grasas en los niños obesos suele ser hasta tres veces mayor que en los niños normales. Por lo tanto, se ha sugerido que la sobrenutrición de los niños, especialmente en la infancia y, en menor medida, durante los últimos años de la niñez, puede conducir a la obesidad de por vida. De hecho, los estudios han demostrado que aproximadamente el 80% de los niños obesos se convierten en adultos obesos.

Factores genéticos como causa de obesidad. La obesidad defi- Es un hecho hereditario. Sin embargo, ha sido difícil determinar el papel preciso de la genética en la contribución a la obesidad porque los miembros de la familia generalmente comparten muchos de los mismos hábitos alimenticios y patrones de actividad física. La evidencia actual sugiere que entre el 20% y el 25% de los casos de obesidad pueden deberse a factores genéticos.

Los genes pueden contribuir a la obesidad al causar anomalías en (1) una o más de las vías que regulan los centros de alimentación y (2) el gasto de energía y el almacenamiento de grasa. Tres de las causas monogénicas (de un solo gen) de la obesidad son (1) *mutaciones de POMC y MCR-4*, las formas monogénicas de obesidad más comunes descubiertas hasta ahora; (2)*deficiencia congénita de leptina* causada por mutaciones del gen de la leptina, que son muy raras; y (3)*mutaciones del receptor de leptina*, que también son raros. Todas estas formas monogénicas de obesidad representan solo un porcentaje muy pequeño de obesidad.

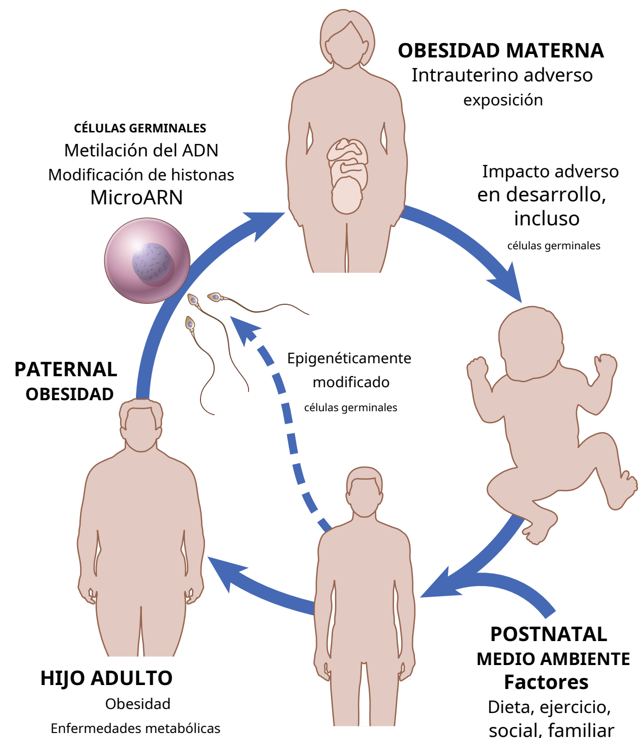


Figura 72-3.. Posibles interacciones del entorno intrauterino adverso, factores epigenéticos y de desarrollo en la programación del aumento del riesgo de obesidad en varias generaciones. El entorno intrauterino de una madre obesa puede influir en el desarrollo del embrión, incluidos los efectos epigenéticos sobre las células germinales que se convierten en espermatozoides u ovocitos. Los espermatozoides y los ovocitos de los padres masculinos y femeninos también pueden verse alterados por cambios epigenéticos secundarios a la obesidad, lo que predispone a las generaciones posteriores a un mayor riesgo de desarrollar obesidad.

Es probable que muchas variaciones genéticas interactúen con factores ambientales para influir en la cantidad y distribución de grasa corporal.

Los padres pueden contribuir a la obesidad en sus hijos a través de mecanismos epigenéticos. Padres que están sobre el peso o la obesidad también pueden aumentar el riesgo de obesidad y trastornos asociados en su descendencia a través de "*epigenético* "Mecanismos que alteran la expresión génica en ausencia de un cambio en la secuencia del ADN (**Figura 72-3.**). Se ha propuesto que los efectos epigenéticos de la obesidad parental se producen a través de alteraciones en*Metilación del ADN*, *modificaciones de histonas*, y *expresión de microARN* que pueden influir en la expresión génica en la descendencia. Basado principalmente en estudios en animales de experimentación, se ha sugerido que los cambios epigenéticos en los gametos de los padres (esperma del padre y ovocitos de la madre), así como un ambiente intrauterino adverso y cambios epigenéticos en el feto en desarrollo.*células germinales* (células embrionarias que dan lugar a los gametos) pueden contribuir a la obesidad en la descendencia inmediata así como en las generaciones posteriores. Sin embargo, se necesita investigación adicional para evaluar más el impacto de la epigenética de células germinales en la predisposición de los seres humanos a volverse obesos.

Independientemente de la contribución precisa de los factores genéticos, epigenéticos y ambientales, está claro que el porcentaje de niños afectados por la obesidad ha aumentado constantemente en

muchos países, incluido Estados Unidos, donde la prevalencia de la obesidad en los niños se ha más que triplicado desde la década de 1970.

Anormalidades neurogénicas como causa de obesidad. Nosotros Se señaló anteriormente que las lesiones en los núcleos ventromediales del hipotálamo provocan que un animal coma en exceso y se vuelva obeso. La obesidad progresiva a menudo se desarrolla en personas con tumores hipofisarios que invaden el hipotálamo, lo que demuestra que la obesidad en los seres humanos también puede resultar de daños en el hipotálamo.

Aunque el daño hipotalámico casi nunca se encuentra en personas obesas, es posible que la organización funcional del hipotalámico u otros centros de alimentación neurogénica en individuos obesos sea diferente de la de personas que no lo son. Además, pueden estar presentes anomalías de los neurotransmisores o mecanismos de los receptores en las vías neurales del hipotálamo que controlan la alimentación. En apoyo de esta teoría, una persona obesa que se ha reducido a un peso normal mediante estrictas medidas dietéticas suele desarrollar un hambre intensa que es demostrablemente mucho mayor que la de una persona normal. Además, la pérdida de peso inducida por la dieta en personas obesas se asocia con una sustancial " *adaptación metabólica,*"Que se refiere a la desaceleración de la tasa metabólica y el gasto de energía en cantidades mayores que las predichas por el cambio en la composición corporal causado por la pérdida de grasa y masa muscular. Este fenómeno sugiere que los "puntos de ajuste" de los sistemas de control metabólico y de alimentación de una persona obesa se encuentran en un nivel mucho más alto de almacenamiento de nutrientes que el de una persona no obesa.

Los estudios en animales de experimentación también indican que cuando se restringe la ingesta de alimentos en animales obesos, se producen cambios marcados de neurotransmisores en el hipotálamo que aumentan enormemente el hambre y se oponen a la pérdida de peso. Algunos de estos cambios incluyen una mayor formación de neurotransmisores orexigénicos como NPY y una menor formación de sustancias anorexigénicas como leptina y α-MSH. Los estudios en humanos han confirmado que la pérdida de peso inducida por la dieta se acompaña de niveles elevados de hormonas estimulantes del hambre (p. Ej., Grelina) y niveles reducidos de hormonas (p. Ej., Leptina) que reducen el hambre. Estos cambios hormonales persisten durante al menos 1 año después de la pérdida de peso, lo que quizás explica, en parte, por qué es tan difícil para la mayoría de las personas lograr una pérdida de peso sostenida con solo hacer dieta.

Tratamiento de la obesidad

El tratamiento de la obesidad depende de la disminución del aporte de energía por debajo del gasto energético y de la creación de un balance energético negativo sostenido hasta que se logre la pérdida de peso deseada. Las pautas actuales de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) recomiendan una disminución en la ingesta calórica de 500 calorías (kilocalorías) por día para personas con sobrepeso y obesidad moderada (IMC> 25 pero <35 kg / m^2) para lograr una pérdida de peso de aproximadamente 1 libra por semana. Se recomienda un déficit de energía más agresivo de 500 a 1000 calorías por día para personas con un IMC superior a 35 kg / m^2. Normalmente, tal déficit de energía, si se puede lograr y mantener, provocará una pérdida de peso de aproximadamente 1 a 2 libras por semana, o aproximadamente un 10% de pérdida de peso después de 6 meses. Sin embargo, es importante prevenir las deficiencias de vitaminas durante el período de dieta.

Para la mayoría de las personas, aumentar la actividad física también es un componente importante de las reducciones exitosas a largo plazo. en adiposidad. Casi todas las pautas actuales para el tratamiento de la obesidad recomiendan, por lo tanto, modificaciones en el estilo de vida que incluyen un aumento de la actividad física combinada con una reducción de la ingesta calórica.

Manejo farmacológico de la obesidad. Varios *drogas para disminuir el grado de hambre* se han utilizado en el tratamiento de la obesidad. Los fármacos más utilizados son *anfetaminas* (o derivados de la anfetamina), que inhiben directamente los centros de alimentación en el cerebro. Un medicamento para el tratamiento de la obesidad combina *fentermina,* un simpaticomimético que reduce la ingesta de alimentos y aumenta el gasto energético, con *topiramato,* que se ha utilizado como fármaco anticonvulsivo. El peligro de usar fármacos simpaticomiméticos es que sobreexcitan al mismo tiempo el sistema nervioso simpático y elevan la presión arterial. Un fármaco simpaticomimético de uso común, *sibutramina,* fue retirado del mercado de Estados Unidos en 2010 para el tratamiento de la obesidad porque los estudios clínicos demostraron que aumentaba el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Otro fármaco desarrollado para el tratamiento de la obesidad es *lorcaserin,* que activa los receptores de serotonina en el cerebro y promueve una mayor expresión de POMC. Sin embargo, la FDA solicitó el retiro de lorcaserin del mercado en 2020 debido a preocupaciones de seguridad.

Bupropión, un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina, estimula las neuronas POMC y se usa en combinación con *naltrexona,* un antagonista del receptor de opioides, para tratar la obesidad. Sintético *Péptido-1 similar al glucagón* (GLP-1) *agonistas*, una clase de medicamentos utilizados para tratar la diabetes mellitus tipo 2, también estimula las neuronas POMC para causar saciedad y una modesta pérdida de peso.

Otra clase de medicamentos, el *transportador de sodio-glucosa 2* (SGLT2) *inhibidores,* promueven la pérdida de peso leve al prevenir la reabsorción de glucosa y agua en los túbulos renales y también se utilizan en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Otro grupo más de fármacos actúa alterando la absorción de lípidos por el intestino. Por ejemplo, *orlistat, un inhibidor de la lipasa, reduce la digestión intestinal de grasas,* provocando que una parte de la grasa ingerida se pierda en las heces y por tanto reduciendo la absorción de energía. Sin embargo, la pérdida de grasa fecal puede causar efectos secundarios gastrointestinales desagradables, así como la pérdida de vitaminas liposolubles en las heces.

Todos los medicamentos que están aprobados actualmente para el tratamiento a largo plazo de la obesidad producen una pérdida de peso modesta, generalmente solo del 5% al 10%, o menos en algunos casos, y son más efectivos cuando se usan en combinación con modificaciones en el estilo de vida destinadas a aumentar la actividad física. y una dieta más saludable.

Tratamiento quirúrgico de la obesidad. Para pacientes con obesidad mórbida pacientes con un IMC superior a 40 kg / m^2, o para pacientes con IMC superiores a 35 kg / m^2 y afecciones como la hipertensión o la diabetes tipo 2 que los predisponen a otras enfermedades graves, se pueden utilizar diversos procedimientos quirúrgicos para disminuir la masa grasa del cuerpo o disminuir la cantidad de alimentos que se pueden ingerir en cada comida.

Cirugia de banda gastrica implica la construcción de una pequeña bolsa en la parte proximal del estómago que luego se conecta al yeyuno con una sección de intestino delgado de diferentes longitudes; la bolsa se separa de la parte restante del estómago con grapas. *Cirugía de banda gástrica* implica colocar una banda ajustable alrededor del estómago cerca de su extremo superior; este procedimiento también crea una pequeña bolsa en el estómago que restringe la cantidad de comida que se puede ingerir en cada comida. Un tercer procedimiento que ahora se está volviendo más

ampliamente utilizado es *gastrectomía vertical en manga,* que quita una gran parte del estómago con la parte restante engrapada nuevamente. Estos procedimientos quirúrgicos generalmente producen una pérdida de peso sustancial en pacientes obesos. Los procedimientos de bypass gástrico y manga vertical a menudo conducen a una rápida*remisión de la diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión*, complicaciones importantes de la obesidad, incluso antes de que se haya producido una pérdida de peso sustancial. Sin embargo, estos procedimientos son operaciones importantes y sus efectos a largo plazo sobre la salud y la mortalidad en general aún son inciertos.

Inanición, anorexia y caquexia

Inanición es lo opuesto a la obesidad y se caracteriza por una pérdida de peso extrema. Puede ser causada por una disponibilidad inadecuada de alimentos o por condiciones fisiopatológicas que disminuyen en gran medida el deseo de comer, incluidas alteraciones psicógenas, anomalías hipotalámicas y factores liberados de los tejidos periféricos. En muchos casos, especialmente en personas con enfermedades graves como el cáncer, la disminución del deseo por la comida puede estar asociada con un mayor gasto energético, lo que resulta en una pérdida de peso grave.

Anorexia Puede ser definido como *una reducción en la ingesta de alimentos causada principalmente por la disminución del apetito,* a diferencia de la definición literal de "no comer". Esta definición enfatiza el importante papel de los mecanismos neurales centrales en la fisiopatología de la anorexia en enfermedades como el cáncer, cuando otros problemas comunes, como el dolor y las náuseas, también pueden hacer que una persona consuma menos alimentos. *Anorexia nerviosa* es un estado psíquico anormal en el que una persona pierde todo deseo de comida e incluso siente náuseas por la comida; como resultado, ocurre inanición severa.

Caquexia es un trastorno metabólico de aumento del gasto energético que conduce a una pérdida de peso mayor que la causada por la reducción de la ingesta de alimentos únicamente. La anorexia y la caquexia a menudo ocurren juntas en muchos tipos de cáncer o en el "síndrome de emaciación" observado en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y trastornos inflamatorios crónicos. Casi todos los tipos de cáncer causan tanto anorexia como caquexia, y el síndrome de anorexia-caquexia se desarrolla en más de la mitad de las personas con cáncer durante el curso de su enfermedad.

Se cree que los factores periféricos y neurales centrales contribuyen a la anorexia y caquexia inducidas por cáncer. Varias citocinas inflamatorias, incluidas*factor de necrosis tumoral α, interleucina 6, interleucina 1β*y un *factor inductor de proteólisis*, se ha demostrado que causan anorexia y caquexia. La mayoría de estas citocinas inflamatorias parecen mediar en la anorexia mediante la activación de la*sistema de melanocortina* en el hipotálamo. Los mecanismos precisos por los cuales las citocinas o los productos tumorales interactúan con la vía de la melanocortina para disminuir la ingesta de alimentos aún no están claros, pero el bloqueo de los receptores hipotalámicos de melanocortina atenúa en gran medida sus efectos anoréxicos y caquécticos en animales de experimentación. Sin embargo, se necesitan investigaciones adicionales para comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos de la anorexia y la caquexia en personas con cáncer y para desarrollar agentes terapéuticos para mejorar el estado nutricional y la supervivencia de estos individuos.

Inanición

Agotamiento de las tiendas de alimentos en el cuerpo vación. Aunque los tejidos prefieren utilizar carbohidratos

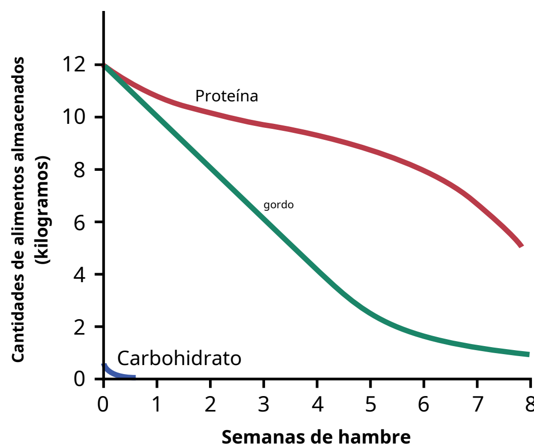


Figura 72-4.. Efecto de la inanición sobre las reservas de alimentos del cuerpo.

en lugar de grasas o proteínas para obtener energía, la cantidad de carbohidratos que normalmente se almacena en todo el cuerpo es de solo unos pocos cientos de gramos (principalmente glucógeno en el hígado y los músculos), y puede suministrar la energía necesaria para las funciones corporales durante solo medio día. . Por lo tanto, excepto durante las primeras horas, los principales efectos de la inanición son el agotamiento progresivo de la grasa y las proteínas de los tejidos. Debido a que la grasa es la principal fuente de energía (en una persona promedio se almacena 100 veces más energía grasa que energía de carbohidratos), la tasa de reducción de grasa continúa sin disminuir, como se muestra en**Figura 72-4.**, hasta que la mayoría de las reservas de grasa del cuerpo desaparezcan.

La proteína pasa por tres fases de agotamiento: agotamiento rápido al principio, seguido de un agotamiento muy lento y, finalmente, un agotamiento rápido de nuevo poco antes de la muerte. El rápido agotamiento inicial es causado por el uso de proteína fácilmente movilizada para el metabolismo directo o para la conversión en glucosa y luego el metabolismo de la glucosa principalmente por el cerebro. Una vez que las reservas de proteínas fácilmente movilizadas se han agotado durante la fase inicial de inanición, la proteína restante no se elimina tan fácilmente. En este momento, la tasa de gluconeogénesis disminuye del 30% al 50% de su tasa anterior, y la tasa de depleción de proteínas disminuye en gran medida. La menor disponibilidad de glucosa inicia una serie de eventos que conducen a una utilización excesiva de grasas y a la conversión de algunos de los productos de degradación de grasas en cuerpos cetónicos, produciendo *cetosis* que se discute en Capítulo 69. Los cuerpos cetónicos, como la glucosa, pueden atravesar la barrera hematoencefálica y las células cerebrales pueden utilizarlos para obtener energía. Por lo tanto, aproximadamente dos tercios de la energía del cerebro se derivan ahora de estos cuerpos cetónicos, principalmente del β-hidroxibutirato. Esta secuencia de eventos conduce a una preservación al menos parcial de las reservas de proteínas del cuerpo.

Finalmente llega un momento en que las reservas de grasa están casi agotadas y la única fuente de energía que queda es la proteína. En ese momento, las reservas de proteínas vuelven a entrar en una etapa de rápido agotamiento. Debido a que las proteínas también son esenciales para el mantenimiento de la función celular, la muerte se produce normalmente cuando las proteínas corporales se han agotado a aproximadamente la mitad de su nivel normal.

Deficiencias de vitamina en la inanición. Las tiendas de algunos Las vitaminas, especialmente las solubles en agua, el grupo de vitamina B y la vitamina C, no duran mucho durante la inanición. En consecuencia, después de una semana o más de inanición, generalmente comienzan a aparecer deficiencias vitamínicas leves, y después

Cuadro 72-3 Ingesta diaria recomendada de vitaminas para hombres y mujeres adultos

	Monto	
Vitamina	**Hombres**	**Mujeres**
A (retinol)	900 μg (3000 UI)	700 μg (2333 UI)
B_1 (Tiamina)	1,2 mg	1,0 mg
B_2 (Riboflavina)	1,3 mg	1,0 mg
B_3 (Niacina)	16 magnesio	14 magnesio
B_5 (Pantoténico ácido)	5 mg	5 mg
B_6 (Piridoxina)	1,3 mg	1,3 mg
B_9 (Ácido fólico)	0,4 mg	0,4 mg
B_{12}	2,4 μg	2,4 μg
C (ácido ascórbico)	90 magnesio	75 magnesio
D (calciferol)	15 μg (600 UI)	15 μg (600 UI)
E (Alfa-tocoferol)	15 mg (22,4 UI)	15 mg (22,4 UI)
K	120 μg	90 μg

UI, unidades internacionales.

Adaptado del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Servicios, Institutos Nacionales de Salud, Oficina de Suplementos Dietéticos. https://ods.od.nih.gov/factsheets/list-VitaminsMinerals/.

Durante varias semanas, pueden producirse graves deficiencias vitamínicas. Estas deficiencias pueden aumentar la debilidad que conduce a la muerte.

Vitaminas

Necesidades diarias de vitaminas. Una vitamina es un or-Compuesto orgánico necesario en pequeñas cantidades para el metabolismo normal que no se puede fabricar en las células del cuerpo. La falta de vitaminas en la dieta puede provocar importantes déficits metabólicos.**Cuadro 72-3** enumera las cantidades de vitaminas importantes que necesita el hombre y la mujer adultos promedio a diario. Estos requisitos varían considerablemente, dependiendo de factores como el tamaño corporal, la tasa de crecimiento, la cantidad de ejercicio, el embarazo y la lactancia.

Almacenamiento de vitaminas en el cuerpo. Las vitaminas se almacenan en cierta medida en todas las celdas. Algunas vitaminas se almacenan principalmente en el hígado. Por ejemplo, la cantidad de vitamina A almacenada en el hígado puede ser suficiente para mantener a una persona durante 5 a 10 meses sin ingesta alguna de vitamina A. La cantidad de vitamina D almacenada en el hígado suele ser suficiente para mantener a una persona de 2 a 10 meses. 4 meses sin ninguna ingesta adicional de vitamina D.

El almacenamiento de la mayoría de las vitaminas solubles en agua, especialmente la vitamina C y la mayoría de los compuestos de vitamina B, es relativamente escaso. La ausencia de vitamina C en la dieta puede causar síntomas en unas pocas semanas y puede causar la muerte por*escorbuto* en 20 a 30 semanas. Cuando la dieta de una persona es deficiente en compuestos de vitamina B, a veces se pueden reconocer los síntomas clínicos de la deficiencia.
nizado en unos pocos días (a excepción de la vitamina B_{12}, que puede durar en el hígado de forma unida durante un año o más).

Vitamina A

La vitamina A se encuentra en los tejidos animales como *retinol*. Esta vitamina no se encuentra en alimentos de origen vegetal, pero*provitaminas* porque la formación de vitamina A ocurre en abundancia en muchos alimentos vegetales. Estas provitaminas son las amarillas y rojas. *pigmentos carotenoides*, que, debido a que sus estructuras químicas son similares a las de la vitamina A, pueden transformarse en vitamina A en el hígado.

La deficiencia de vitamina A causa "ceguera nocturna" y crecimiento anormal de células epiteliales. Una función básica de La vitamina A es su uso en la formación de pigmentos retinianos del ojo, que se analiza en Capítulo 51. La vitamina A es necesaria para formar los pigmentos visuales y, por tanto, para prevenir la ceguera nocturna.

La vitamina A también es necesaria para el crecimiento normal de la mayoría de las células del cuerpo y especialmente para el crecimiento y la proliferación normales de los diferentes tipos de células epiteliales. Cuando falta vitamina A, las estructuras epiteliales del cuerpo tienden a estratificarse y queratinizarse. La deficiencia de vitamina A se manifiesta por (1) descamación de la piel y, a veces, acné; (2) retraso del crecimiento de los animales jóvenes, incluido el cese del crecimiento esquelético; (3) fracaso de la reproducción, asociado especialmente con la atrofia del epitelio germinal de los testículos y, a veces, con la interrupción del ciclo sexual femenino; y (4) queratinización de la córnea, con la consiguiente opacidad y ceguera de la córnea.

En la deficiencia de vitamina A, las estructuras epiteliales dañadas a menudo se infectan (p. Ej., Conjuntivas de los ojos, revestimientos de las vías urinarias y vías respiratorias). La vitamina A se ha denominado "antiinfeccioso".*vitamina.*

Tiamina (vitamina B_1)

La tiamina actúa en los sistemas metabólicos del cuerpo principalmente como *pirofosfato de tiamina;* este compuesto funciona como un *cocarboxilasa*, que opera principalmente junto con una proteína descarboxilasa para la descarboxilación del ácido pirúvico y otros α-cetoácidos, como se analiza en Capítulo 68. Deficiencia de tiamina*(beriberi)* provoca una menor utilización de ácido pirúvico y algunos aminoácidos por los tejidos, pero una mayor utilización de grasas. Por lo tanto, la tiamina se necesita específicamente para el metabolismo final de los carbohidratos y muchos aminoácidos. La menor utilización de estos nutrientes es responsable de muchas debilidades asociadas con la deficiencia de tiamina.

La deficiencia de tiamina causa lesiones del sistema nervioso central y periférico. El sistema nervioso central normalmente depende casi por completo del metabolismo de los carbohidratos para su energía. En la deficiencia de tiamina, la utilización de glucosa por el tejido nervioso puede disminuir entre un 50% y un 60% y se reemplaza por la utilización de cuerpos cetónicos derivados del metabolismo de las grasas. Las células neuronales del sistema nervioso central con frecuencia muestran cromatólisis e hinchazón durante la deficiencia de tiamina, cambios que son característicos de las células neuronales con mala nutrición. Estos cambios pueden interrumpir la comunicación en muchas partes del sistema nervioso central.

La deficiencia de tiamina puede causar *degeneración de las vainas de mielina* de fibras nerviosas tanto en los nervios periféricos como en el sistema nervioso central. Las lesiones en los nervios periféricos con frecuencia hacen que se vuelvan extremadamente irritables, lo que resulta en una "polineuritis", caracterizada por dolor que se irradia a lo largo del curso de uno o varios nervios periféricos. Además, los tractos de fibra en el cordón pueden degenerar hasta tal punto que*parálisis* ocasionalmente resultados; incluso en ausencia de parálisis, los músculos se atrofian, lo que resulta en una debilidad severa.

La deficiencia de tiamina debilita el corazón y las causas Vasodilatación periférica. *Falla cardiaca* eventualmente se desarrolla en una persona con deficiencia severa de tiamina debido a un músculo cardíaco debilitado. Además, el retorno venoso de sangre al corazón puede aumentar hasta dos veces lo normal, porque la deficiencia de tiamina causa *vasodilatación periférica* en todo el sistema circulatorio, presumiblemente como resultado de una disminución de la liberación de energía metabólica en los tejidos, lo que conduce a una dilatación vascular local. Los efectos cardíacos de la deficiencia de tiamina se deben en parte al flujo sanguíneo elevado al corazón y en parte a la debilidad primaria del músculo cardíaco.*Edema periférico* y *ascitis* también ocurren en gran medida en algunas personas con deficiencia de tiamina, principalmente debido a insuficiencia cardíaca.

La deficiencia de tiamina causa trastornos del tracto gastrointestinal turbantes. Entre los síntomas gastrointestinales de la deficiencia de tiamina se encuentran indigestión, estreñimiento severo, anorexia, atonía gástrica e hipoclorhidria. Todos estos efectos probablemente son el resultado de la falla del músculo liso y las glándulas del tracto gastrointestinal para obtener suficiente energía del metabolismo de los carbohidratos.

El cuadro general de la deficiencia de tiamina, que incluye polineuritis, síntomas cardiovasculares y trastornos gastrointestinales, se conoce con frecuencia como *beriberi*—Sobre todo cuando predominan los síntomas cardiovasculares.

Riboflavina (vitamina B2)

La riboflavina normalmente se combina en los tejidos con el ácido fosfórico para formar dos coenzimas, *mononucleótido de flavina* (FMN) y *dinucleótido de flavina y adenina* (MODA). Operan como portadores de hidrógeno en importantes sistemas oxidativos de las mitocondrias. NAD, que opera en asociación con deshidrogenasas específicas, generalmente acepta el hidrógeno extraído de varios sustratos de alimentos y luego pasa el hidrógeno a FMN o FAD. Finalmente, el hidrógeno se libera como ión en la matriz mitocondrial para ser oxidado por el oxígeno (descrito enCapítulo 68).

La deficiencia de riboflavina en animales de experimentación causa dermatitis severa, vómitos, diarrea, espasticidad muscular que finalmente se convierte en debilidad muscular, coma y disminución de la temperatura corporal, seguida de la muerte. Por lo tanto, la deficiencia severa de riboflavina puede causar muchos de los mismos efectos que la falta de niacina en la dieta; presumiblemente, las debilidades que resultan en cada caso se deben a procesos oxidativos generalmente deprimidos dentro de las células.

En el ser humano, no se conocen casos de deficiencia de riboflavina lo suficientemente grave como para causar las debilidades marcadas observadas en estudios con animales, pero la deficiencia leve de riboflavina es probablemente común. Dicha deficiencia provoca trastornos digestivos, sensación de ardor en la piel y los ojos, grietas en las comisuras de la boca, dolores de cabeza, depresión mental, olvidos, etc.

Aunque las manifestaciones de la deficiencia de riboflavina suelen ser relativamente leves, esta deficiencia se presenta con frecuencia en asociación con la deficiencia de tiamina, niacina o ambas. Muchos síndromes de deficiencia, que incluyen*pelagra, beriberi, bebedero*, y *kwashiorkor,* probablemente se deban a una deficiencia combinada de varias vitaminas, así como a otros aspectos de la desnutrición.

Niacina (vitamina B3)

Niacina, también llamada *ácido nicotínico*, funciona en el cuerpo como coenzimas en forma de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) y NAD fosfato. Estas coenzimas son aceptores de hidrógeno y se combinan con átomos de hidrógeno a medida que se eliminan de los sustratos de los alimentos mediante muchos tipos de deshidrogenasas. El funcionamiento típico de estas dos coenzimas se presenta enCapítulo 68. Cuando existe deficiencia de niacina, no se puede mantener la tasa normal de deshidrogenación; por lo tanto, la entrega oxidativa de energía de los alimentos a los elementos funcionales de todas las células no puede ocurrir a ritmos normales.

En las primeras etapas de la deficiencia de niacina, pueden ocurrir cambios fisiológicos simples, como debilidad muscular y secreción glandular deficiente, pero en el caso de una deficiencia grave de niacina, se produce la muerte real del tejido. Las lesiones patológicas aparecen en muchas partes del sistema nervioso central y pueden resultar en demencia permanente o muchos tipos de psicosis. Además, la piel desarrolla una descamación pigmentada y agrietada en áreas que están expuestas a irritación mecánica o irradiación solar; por tanto, en personas con deficiencia de niacina, la piel no puede reparar el daño irritante.

La deficiencia de niacina causa una intensa irritación e inflamación de las membranas mucosas de la boca y otras partes del tracto gastrointestinal, lo que da como resultado muchas anomalías digestivas que pueden provocar una hemorragia gastrointestinal generalizada en casos graves. Es posible que esta afección se deba a una depresión generalizada del metabolismo en el epitelio gastrointestinal y al fracaso de la reparación epitelial adecuada.

La entidad clínica llamada *pelagra* y la enfermedad canina llamada *lengua negra* son causadas principalmente por la deficiencia de niacina. La pelagra se ve muy agravada en personas que siguen una dieta de maíz porque el maíz es deficiente en el aminoácido triptófano, que se puede convertir en cantidades limitadas en niacina en el cuerpo.

Ácido pantoténico (vitamina B5)

El ácido pantoténico se incorpora principalmente al cuerpo en *coenzima A* (CoA), que tiene muchas funciones metabólicas en las células. Dos de estas funciones que se analizan en profundidad en los capítulos 68 y 69 son (1) conversión de ácido pirúvico descarboxilado en acetil-CoA antes de su entrada en el ciclo del ácido cítrico y (2) degradación de moléculas de ácido graso en múltiples moléculas de acetil-CoA.*Por lo tanto, la falta de ácido pantoténico puede conducir a un metabolismo deprimido de carbohidratos y grasas.*. La deficiencia de ácido pantoténico en animales de experimentación puede causar retraso en el crecimiento, falla en la reproducción, encanecimiento del cabello, dermatitis, hígado graso y necrosis adrenocortical hemorrágica. En los seres humanos, no se ha demostrado ningún síndrome de deficiencia definido, presumiblemente debido a la amplia presencia de esta vitamina en casi todos los alimentos y porque probablemente se pueden sintetizar pequeñas cantidades en el cuerpo. Esta situación no significa que el ácido pantoténico no tenga valor en los sistemas metabólicos del cuerpo; de hecho, quizás sea tan necesario como cualquier otra vitamina.

Piridoxina (Vitamina B6)

La piridoxina existe en forma de *fosfato de piridoxal* en las células y funciona como coenzima para muchas reacciones químicas relacionadas con el metabolismo de aminoácidos y proteínas. *Su papel más importante es el de la coenzima en el proceso de transaminación para la síntesis de aminoácidos.*. Como resultado, la piridoxina juega muchos roles clave en el metabolismo, especialmente en el metabolismo de las proteínas. Además, se cree que actúa en el transporte de algunos aminoácidos a través de las membranas celulares.

La falta de piridoxina en la dieta en animales de experimentación puede causar dermatitis, disminución de la tasa de crecimiento, desarrollo de hígado graso, anemia y evidencia de deterioro mental. En raras ocasiones, en niños, se sabe que la deficiencia de piridoxina causa convulsiones, dermatitis y alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos.

Vitamina B_{12}

Varios *cobalamina* compuestos que poseen un común grupo de prótesis exhiben la llamada vitamina B_{12} actividad. Este grupo protésico contiene cobalto, que tiene enlaces similares a los del hierro en la molécula de hemoglobina. Es probable que el átomo de cobalto funcione de la misma manera que el átomo de hierro para combinarse reversiblemente con otras sustancias.

Vitamina B_{12} La deficiencia causa anemia perniciosa. Vi tamin B_{12} realiza varias funciones metabólicas en su papel de coenzima aceptora de hidrógeno. Su función más importante acción es actuar como una coenzima para reducir los ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos, un paso que es necesario en la replicación de genes y podría explicar las principales funciones de Vitamina B_{12}: (1) promoción del crecimiento y (2) promoción de la formación y maduración de glóbulos rojos. Esta sangre roja La función celular se describe en detalle en Capítulo 33 en relación con la anemia perniciosa, un tipo de anemia causada por insuficiencia de maduración de glóbulos rojos cuando la vitamina B_{12} es deficiente.

Vitamina B_{12} La deficiencia provoca la desmielinización de las fibras nerviosas grandes de la médula espinal. La desmielinación de fibras nerviosas en personas con vitamina B_{12} la deficiencia ocurre especialmente en las columnas posteriores, y ocasionalmente las columnas laterales, de la médula espinal. Como resultado, muchas personas con anemia perniciosa pierden la sensibilidad periférica y, en casos graves, incluso se paralizan.

La causa habitual de la vitamina B_{12} La deficiencia no es la falta de esta vitamina en los alimentos, sino la deficiencia de formación de *Factor intrínseco*, que normalmente es secretada por las células parietales de las glándulas gástricas y es esencial para la absorción de Vitamina B_{12} por la mucosa ileal. Este tema se analiza en los capítulos 33 y 67.

Ácido fólico (ácido pteroilglutámico, vitamina B_9)

Varios ácidos pteroilglutámico exhiben el "efecto del ácido fólico". El ácido fólico funciona como portador de grupos hidroximetilo y formilo.*Quizás su uso más importante en el organismo sea en la síntesis de purinas y timina, que son necesarias para la formación de ADN.* Por lo tanto, el ácido fólico, como la vitamina B_{12}, es necesario para la replicación de los genes celulares y puede ex- llana una de las funciones más importantes del ácido fólico: promover el crecimiento. De hecho, cuando está ausente de la dieta, un animal crece muy poco.

El ácido fólico es un promotor del crecimiento aún más potente que Vitamina B_{12} y, como la vitamina B_{12}, es importante para la maduración de los glóbulos rojos, como se analiza en Capítulo 33. Sin embargo, la vitamina B_{12} y el ácido fólico, cada uno realiza funciones químicas específicas y diferentes para promover el crecimiento y maduración de los glóbulos rojos. Uno de los efectos importantes de la deficiencia de ácido fólico es el desarrollo de*anemia macrocítica,* casi idéntica a la que ocurre en la anemia perniciosa. Esto a menudo se puede tratar eficazmente con ácido fólico solo.

Ácido ascórbico (vitamina C)

La deficiencia de ácido ascórbico debilita las fibras de colágeno A través del cuerpo. El ácido ascórbico es esencial para activar la enzima. *prolil hidroxilasa,* que promueve el paso de hidroxilación en la formación de hidroxiprolina, un componente integral del colágeno. Sin ácido ascórbico, las fibras de colágeno que se forman en prácticamente todos los tejidos del cuerpo son defectuosas y débiles. Por lo tanto, esta vitamina es esencial para el crecimiento y la fuerza de las fibras en el tejido subcutáneo, cartílago, hueso y dientes.

La deficiencia de ácido ascórbico causa escorbuto. Deficiencia de ácido ascórbico durante 20 a 30 semanas causa *escorbuto*. Uno de los efectos más importantes del escorbuto es*falta de cicatrización de las heridas*. Esta condición es causada por la falla de las células para depositar fibrillas de colágeno y sustancias de cemento intercelular. Como resultado, la curación de una herida puede requerir varios meses en lugar de los varios días normalmente necesarios.

La falta de ácido ascórbico también causa *cese del crecimiento óseo*. Las células de las epífisis en crecimiento continúan proliferando, pero no se deposita nuevo colágeno entre las células y los huesos se fracturan fácilmente en el punto de crecimiento debido a la falta de osificación. Además, cuando un hueso ya osificado se fractura en una persona con deficiencia de ácido ascórbico, los osteoblastos no pueden formar una nueva matriz ósea. En consecuencia, el hueso fracturado no cicatriza.

los *las paredes de los vasos sanguíneos se vuelven extremadamente frágiles* en personas con escorbuto debido a (1) falla en la cementación adecuada de las células endoteliales y (2) falla en la formación de las fibrillas de colágeno normalmente presentes en las paredes de los vasos. Es especialmente probable que los capilares se rompan y, como resultado, se producen muchas pequeñas hemorragias petequiales en todo el cuerpo. Las hemorragias debajo de la piel causan manchas purpúricas, a veces en todo el cuerpo. En casos extremos de escorbuto, las células musculares a veces se fragmentan; ocurren lesiones de las encías, con aflojamiento de los dientes; se desarrollan infecciones de la boca; y pueden ocurrir vómitos de sangre, heces con sangre y hemorragia cerebral. Finalmente, la fiebre alta a menudo se desarrolla antes de la muerte.

Vitamina D

La vitamina D (calciferol) aumenta la absorción de calcio del tracto gastrointestinal y ayuda a controlar la deposición de calcio en el hueso. El mecanismo por el cual la vitamina D aumenta la absorción de calcio es principalmente para promover el transporte activo de calcio a través del epitelio del íleon. En particular, aumenta la formación de una proteína de unión al calcio en las células epiteliales intestinales que ayuda a la absorción del calcio. Las funciones específicas de la vitamina D en relación con el metabolismo general del calcio corporal y la formación ósea se presentan enCapítulo 80.

Vitamina E (alfa-tocoferol)

Varios compuestos relacionados exhiben la denominada actividad de vitamina E. Solo se han producido casos raros de deficiencia comprobada de vitamina E en seres humanos. En estudios con animales, la falta de vitamina E puede causar la degeneración del epitelio germinal en el testículo y, por lo tanto, puede causar esterilidad masculina. La falta de vitamina E también puede provocar la reabsorción de un feto después de la concepción en la mujer. Debido a estos efectos de la deficiencia de vitamina E, la vitamina E a veces se denomina "vitamina antiesterilidad". La deficiencia de vitamina E impide el crecimiento normal y, en ocasiones, provoca la degeneración de las células de los túbulos renales y de las células musculares.

Se cree que la vitamina E juega un papel protector en la prevención de la oxidación de grasas insaturadas.. En ausencia de vitamina E, la cantidad de grasas insaturadas en las células disminuye, provocando una estructura y función anormales de orgánulos celulares como las mitocondrias, los lisosomas e incluso la membrana celular.

Vitamina K

La vitamina K es un cofactor esencial de una enzima hepática que agrega un grupo carboxilo a los factores II (protrombina), VII (proconvertina), IX y X, todos los cuales son importantes en la coagulación sanguínea. Sin esta carboxilación, estos factores de coagulación están inactivos. Por lo tanto, cuando se produce una deficiencia de vitamina K, se retarda la coagulación de la sangre. La función de esta vitamina y su relación con algunos de los anticoagulantes, como el dicumarol, se presentan con mayor detalle enCapítulo 37. Varios compuestos naturales y sintéticos exhiben actividad de vitamina K. Debido a que la vitamina K es sintetizada por bacterias en el colon, es raro que una persona tenga tendencia a sangrar debido a una deficiencia de vitamina K en la dieta. Sin embargo, cuando las bacterias del colon se destruyen mediante la administración de grandes cantidades de antibióticos, la deficiencia de vitamina K se produce rápidamente debido a la escasez de este compuesto en la dieta normal.

Metabolismo mineral

Las funciones de muchos minerales, como el sodio, el potasio y el cloruro, se presentan en los puntos apropiados del texto. Aquí solo se mencionan las funciones específicas de los minerales que no se cubren en otra parte. La ingesta diaria promedio recomendada o adecuada de estos minerales para hombres y mujeres adultos se proporciona en**Cuadro 72-4**.

Magnesio. El magnesio es aproximadamente un sexto más abundante en las células que el potasio. El magnesio es necesario como catalizador para muchas reacciones enzimáticas intracelulares, en particular las relacionadas con el metabolismo de los carbohidratos.

La concentración de magnesio en el líquido extracelular es leve, solo de 1.8 a 2.5 mEq / L. El aumento de la concentración extracelular de magnesio deprime la actividad del sistema nervioso, así como la contracción del músculo esquelético. Este último efecto puede bloquearse mediante la administración de calcio. La concentración baja de magnesio provoca un aumento de la irritabilidad del sistema nervioso, vasodilatación periférica y arritmias cardíacas, especialmente después de un infarto agudo de miocardio.

Calcio. El calcio está presente en el cuerpo principalmente en forma de fosfato de calcio en los huesos. Este tema se discute en detalle enCapítulo 80, al igual que el contenido de calcio del líquido extracelular. El exceso de iones de calcio en el líquido extracelular puede hacer que el corazón se detenga en sístole y pueda actuar como un depresor mental. En el otro extremo, los niveles bajos de calcio pueden causar una descarga espontánea de las fibras nerviosas, lo que resulta en tetania, como se analiza enCapítulo 80.

Fósforo. *El fosfato es el principal anión del líquido intracelular.* . Los fosfatos tienen la capacidad de combinarse reversiblemente con muchos sistemas de coenzimas y con muchos otros compuestos que son necesarios para el funcionamiento de los procesos metabólicos. En otros puntos de este texto se han catalogado muchas reacciones importantes de los fosfatos, especialmente en relación con las funciones del trifosfato de adenosina, difosfato de adenosina, fosfocreatina, etc.

Cuadro 72-4 Ingesta diaria recomendada o adecuada de minerales en la dieta para hombres y mujeres adultos

	Monto	
Mineral	**Hombres**	**Mujeres**
Sodio	1500 magnesio	1500 magnesio
Potasio	3400 magnesio	2600 magnesio
Cloruro	2300 magnesio	2300 magnesio
Calcio	**1000 magnesio**[a]	**1000 magnesio**[B]
Fósforo	**700 magnesio**	**700 magnesio**
Planchar	**8 mg**	**18 magnesio**[C]
Yodo	**150 µg**	**150 µg**
Fluoruro	4 mg	3 mg
Magnesio	**420 magnesio**	**320 magnesio**
Molibdeno	**45 magnesio**	**45 magnesio**
Selenio	**55 µgramo**	**55 µgramo**
Cobre	**900 µgramo**	**900 µgramo**
Manganeso	2,3 mg	1,8 mg
Zinc	**11 magnesio**	**8 mg**

Las cantidades diarias recomendadas están en negrita y son adecuadas las ingestas son de tipo regular.

[a]Aumentar a 1200 mg / día después de los 70 años.

[B]Aumentar a 1200 mg / día después de los 51 años.

[C]Disminuir a 8 mg / día después de los 51 años.

Fuente: Academias Nacionales de Ciencias, Salud y Medicina. División. http://nationalacademies.org/hmd/Activities/Nutrition/SummaryDRIs / DRI-Tables.aspx

Además, el hueso contiene una gran cantidad de fosfato de calcio, que se analiza en Capítulo 80.

Planchar. La función del hierro en el cuerpo, especialmente en relación con la formación de hemoglobina, se analiza en Capítulo 33. *Dos tercios del hierro del cuerpo se encuentran en forma de hemoglobina.*, aunque en cantidades menores están presentes en otras formas, especialmente en el hígado y la médula ósea. Los portadores de electrones que contienen hierro (especialmente los citocromos) están presentes en las mitocondrias de todas las células del cuerpo y son esenciales para la mayor parte de la oxidación que ocurre en las células. Por lo tanto, el hierro es absolutamente esencial para el transporte de oxígeno a los tejidos y el funcionamiento de los sistemas oxidativos dentro de las células de los tejidos, sin los cuales la vida cesaría en unos pocos segundos.

Oligoelementos importantes en el cuerpo

Algunos elementos están presentes en el cuerpo en cantidades tan pequeñas que se denominan *oligoelementos*. Las cantidades de estos elementos en los alimentos también suelen ser mínimas. Sin embargo, sin ninguno de ellos, es probable que se desarrolle un síndrome de deficiencia específico. Tres de los oligoelementos más importantes son el yodo, el zinc y el flúor.

Yodo. El más conocido de los oligoelementos es el yodo. Este elemento se discute enCapítulo 77 en relación con la formación y función de la hormona tiroidea; como se muestra en**Cuadro 72-4**, todo el cuerpo contiene un promedio de solo 14 miligramos. El yodo es esencial para la formación de*tiroxina* y *triyodotironina*, las dos hormonas tiroideas que son esenciales para el mantenimiento de tasas metabólicas normales en todas las células del cuerpo.

Zinc. El zinc es una parte integral de muchas enzimas, una de las más importantes de las cuales es *anhídrido carbónico*, que está presente en concentraciones especialmente altas en los glóbulos rojos. Esta enzima es responsable de la combinación rápida de dióxido de carbono con agua en los glóbulos rojos de la sangre capilar periférica y de la liberación rápida de dióxido de carbono de la sangre capilar pulmonar a los alvéolos. La anhidrasa carbónica también está presente en gran medida en la mucosa gastrointestinal, los túbulos del riñón y las células epiteliales de muchas glándulas del cuerpo. En consecuencia, el zinc en pequeñas cantidades es esencial para el desempeño de muchas reacciones relacionadas con el metabolismo del dióxido de carbono.

El zinc también es un componente de *deshidrogenasa láctica* y por tanto es importante para las interconversiones entre el ácido pirúvico y el ácido láctico. Finalmente, el zinc es un componente de algunos*peptidasas* y es importante para la digestión de proteínas en el tracto gastrointestinal.

Flúor. El flúor no parece ser un elemento necesario para el metabolismo, pero la presencia de una pequeña cantidad de flúor en el organismo durante el período de vida en que se están formando los dientes protege posteriormente contra la caries. El flúor no fortalece los dientes pero suprime el proceso cariogénico. Se ha sugerido que el flúor se deposita en los cristales de hidroxiapatita del esmalte dental y se combina y, por lo tanto, bloquea las funciones de varios metales traza que son necesarios para la activación de las enzimas bacterianas que causan la caries. Por lo tanto, cuando hay flúor, las enzimas permanecen inactivas y no causan caries.

La ingesta excesiva de flúor provoca *fluorosis*, cuál hombre-se presenta en su estado leve por dientes moteados y en su estado más severo por huesos agrandados. Se ha postulado que en esta condición, el flúor se combina con oligoelementos en algunas de las enzimas metabólicas, incluidas las fosfatasas, de modo que varios sistemas metabólicos se inactivan parcialmente. Según esta teoría, los dientes moteados y los huesos agrandados se deben a sistemas enzimáticos anormales en los odontoblastos y osteoblastos. Aunque los dientes moteados son muy resistentes al desarrollo de caries, la resistencia estructural de estos dientes puede verse disminuida por el proceso de moteado.

Bibliografía

Al-Najim W, Docherty NG, le Roux CW: Ingesta de alimentos y comportamiento alimentario después de la cirugía bariátrica. Physiol Rev 98: 1113, 2018. Anderson EJ, Çakir I, Carrington SJ, Cone RD et al: 60 Years of POMC: Regulation of feed and energy homeostasis by α-MSH. J Mol Endocrinol 56: T157, 2016.

Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al: Endocrine Society Tratamiento farmacológico de la obesidad: una guía de práctica clínica de la Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab 100: 342, 2015.

Bray GA, Heisel WE, Afshin A, et al: La ciencia del manejo de la obesidad: una declaración científica de la sociedad endocrina. Endocr Rev 39:79, 2018.

Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al: Vitamina D: metabolismo, mecanismo de acción molecular y efectos pleiotrópicos. Physiol Rev 96: 365, 2016.

Clemmensen C, Müller TD, Woods SC, et al: Interferencia entre el intestino y el cerebro en el control metabólico. Celda 168: 758, 2017.

Fernandez-Twinn DS, Hjort L, Novakovic B, et al: Programación intrauterina de la obesidad y la diabetes tipo 2. Diabetologia 62: 1789, 2019.

Friedman J: El largo camino hacia la leptina. J Clin Invest. 126: 4727, 2016.

Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME: Obesidad, disfunción renal e hipertensión: vínculos mecanicistas. Nat Rev Nephrol 15: 367, 2019.

Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME: Hipertensión inducida por obesidad: interacción de los mecanismos neurohumorales y renales. Circ Res 116: 991, 2015.

Hall JE, Hall ME: ¿Cirugía cardiometabólica para el tratamiento de la hipertensión? Hipertensión 73: 543, 2019.

Heymsfield SB, Wadden TA: Mecanismos, fisiopatología y manejo de la obesidad. N Engl J Med 376: 254, 2017.

Kim KS, Seeley RJ, Sandoval DA: Señalización desde la periferia al cerebro que regula la homeostasis energética. Nat Rev Neurosci 19: 185, 2018.

División de la Academia Nacional de Ciencias, Salud y Medicina. http: // nationalacademies.org/hmd/ Activities / Nutrition / SummaryDRIs / D RI-Tables.aspx

Institutos Nacionales de Salud, Oficina de Suplementos Dietéticos. https: // ods.od.nih.gov/factsheets/list-VitaminsMinerals/

Neeland IJ, Poirier P, Després JP: heterogeneidad cardiovascular y metabólica de la obesidad: desafíos clínicos e implicaciones para el tratamiento. Circulación 137: 1391, 2018.

Pan WW, Myers MG Jr: La leptina y el mantenimiento de un peso corporal elevado. Nat Rev Neurosci 19:95, 2018.

Pareek M, Schauer PR, Kaplan LM, et al: Cirugía metabólica: pérdida de peso, diabetes y más. J Am Coll Cardiol 71: 670, 2018. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, et al: Genética y epigenética en la obesidad. Metabolismo 92:37, 2019.

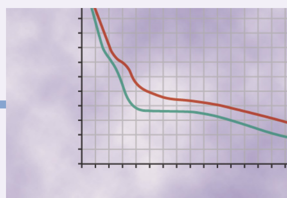
Rohm M, Zeigerer A, Machado J, Herzig S: metabolismo energético en la caquexia. EMBO Rep 2019 Abr; 20 (4). pii: e47258. doi: 10.15252 / embr.201847258. Publicación electrónica 2019 19 de marzo

Sales VM, Ferguson-Smith AC, Patti ME: Mecanismos epigenéticos de transmisión de enfermedades metabólicas entre generaciones. Cell Metab 25: 559, 2017.

Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, et al: patogénesis de la obesidad: una declaración científica de la sociedad endocrina. Endocr Rev 38: 267, 2017.

Srivastava G, Apovian CM: farmacoterapia actual para la obesidad. Nat Rev Endocrinol 14:12, 2018.

Tchernof A, Després JP: Fisiopatología de la obesidad visceral humana: una actualización. Physiol Rev 93: 359, 2013.



CAPÍTULO 7 3

UN ITXIII

Energética y Tasa Metabólica

El trifosfato de adenosina funciona como una "moneda de energía" en el metabolismo

Las células pueden utilizar carbohidratos, grasas y proteínas para sintetizar grandes cantidades de trifosfato de adenosina (ATP), que se utiliza como fuente de energía para casi todas las demás funciones celulares. Por esta razón, el ATP se ha denominado una "moneda" de energía en el metabolismo celular. De hecho, la transferencia de energía de los alimentos a la mayoría de los sistemas funcionales de las células se puede realizar sólo a través de este medio de ATP (o el nucleótido guanosina trifosfato similar [GTP]). Muchos de los atributos del ATP se presentan enCapitulo 2

. Un atributo del ATP que lo hace muy valioso como moneda energética es la gran cantidad de energía libre (≈7300 calorías (o 7,3 calorías [kilocalorías] - por mol en condiciones estándar, pero hasta 12.000 calorías en condiciones fisiológicas) depositadas en cada uno de sus dos enlaces fosfato de alta energía. La cantidad de energía en cada enlace, cuando se libera por descomposición de ATP, es suficiente para causar que se produzca casi cualquier paso de cualquier reacción química en el cuerpo si se logra la transferencia de energía adecuada. Algunas reacciones químicas que requieren energía ATP utilizan solo unos pocos cientos de las 12.000 calorías disponibles, y el resto de esta energía se pierde en forma de calor.

El ATP se genera por combustión de carbohidratos, Grasas y Proteínas. En capítulos anteriores, discutimos la transferencia de energía de varios alimentos al ATP. En resumen, el ATP se produce mediante los siguientes procesos:

1. *Combustión de carbohidratos*—Principalmente glucosa, pero también cantidades más pequeñas de otros azúcares como la fructosa; esta combustión ocurre en el citoplasma celular a través del proceso anaeróbico de*glucólisis* y en las mitocondrias celulares a través de la aeróbica. *ciclo del ácido cítrico (Krebs).*
2. *Combustión de ácidos grasos* en la mitocondria celular por *beta-oxidación.*
3. *Combustión de proteínas*, que requiere hidrólisis a sus aminoácidos componentes y degradación de los aminoácidos a compuestos intermedios del ciclo del ácido cítrico y luego a acetil coenzima A y dióxido de carbono.

ATP energiza la síntesis de componentes celulares. Entre los procesos intracelulares más importantes que requieren energía ATP se encuentra la formación de enlaces peptídicos entre aminoácidos durante la síntesis de proteínas. Los diferentes enlaces peptídicos, según los tipos de aminoácidos que estén enlazados, requieren de 500 a 5000 calorías de energía por mol. Recordar deCapítulo 3 que cuatro enlaces fosfato de alta energía se gastan durante la cascada de reacciones necesarias para formar cada enlace peptídico. Este gasto proporciona un total de 48.000 calorías de energía, mucho más que las 500 a 5000 calorías que finalmente se almacenan en cada uno de los enlaces peptídicos.

La energía ATP también se usa para sintetizar glucosa a partir del ácido láctico y para sintetizar ácidos grasos a partir de la acetil coenzima A. Además, la energía ATP se usa para la síntesis de colesterol, fosfolípidos, hormonas y casi todas las demás sustancias del cuerpo. Incluso la urea excretada por los riñones requiere ATP para su formación a partir del amoníaco. Uno podría preguntarse por qué se gasta energía para formar urea, que el cuerpo simplemente descarta. Sin embargo, recordando la extrema toxicidad del amoníaco en los fluidos corporales, se puede ver el valor de esta reacción, que mantiene la concentración de amoníaco de los fluidos corporales en un nivel bajo.

ATP energiza la contracción muscular. Contracción muscular no ocurrirá sin la energía del ATP. La miosina, una de las proteínas contráctiles importantes de la fibra muscular, actúa como una enzima que provoca la descomposición del ATP en difosfato de adenosina (ADP), liberando así la energía necesaria para provocar la contracción. Normalmente, sólo una pequeña cantidad de ATP se degrada en los músculos cuando no se produce la contracción muscular, pero esta tasa de uso de ATP puede aumentar al menos 150 veces el nivel en reposo durante breves ráfagas de contracción máxima. El mecanismo por el cual se utiliza la energía de ATP para provocar la contracción muscular se analiza enCapítulo 6.

ATP energiza el transporte activo a través de membranas. En En los capítulos 4, 28 y 66, se comenta el transporte activo de electrolitos y diversos nutrientes a través de las membranas celulares y desde los túbulos renales y el tracto gastrointestinal hasta la sangre. Observamos que el transporte activo de la mayoría de los electrolitos y sustancias como glucosa, aminoácidos y acetoacetato puede ocurrir contra un gradiente electroquímico, aunque la difusión natural de las sustancias sería en la dirección opuesta. Se requiere energía proporcionada por ATP para oponerse al gradiente electroquímico.

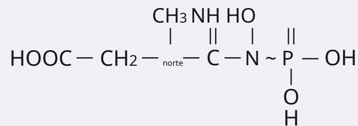
ATP energiza la secreción glandular. El mismo principio Se aplican tanto a la secreción glandular como a la absorción de sustancias frente a gradientes de concentración porque se requiere energía para concentrar las sustancias a medida que son secretadas por las células glandulares. Además, se requiere energía para sintetizar los compuestos orgánicos a secretar.

ATP energiza la conducción nerviosa. La energía utilizada durante la propagación de los impulsos nerviosos se deriva de la energía potencial almacenada en forma de diferencias de concentración de iones a través de las membranas de las células neuronales. Es decir, una alta concentración de potasio dentro de la neurona.

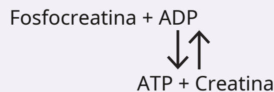
y una concentración baja fuera de la neurona constituye un tipo de almacenamiento de energía. Asimismo, una alta concentración de sodio en el exterior de la membrana y una baja concentración en el interior representan otro depósito de energía. La energía necesaria para pasar cada potencial de acción a lo largo de la membrana de la fibra se deriva de este almacenamiento de energía, con pequeñas cantidades de potasio que se transfieren fuera de la célula y sodio a la célula durante cada uno de los potenciales de acción. Sin embargo, los sistemas de transporte activo energizados por ATP luego retransportan los iones a través de la membrana a sus posiciones anteriores.

La fosfocreatina funciona como un depósito de almacenamiento de accesorios de energía y como un "amortiguador de ATP"

A pesar de la importancia primordial del ATP como agente de acoplamiento para la transferencia de energía, esta sustancia no es el depósito más abundante de enlaces fosfato de alta energía en las células. *Fosfocreatina*, que también contiene enlaces fosfato de alta energía, es de tres a ocho veces más abundante que el ATP. Además, el enlace de alta energía (~) de fosfocreatina contiene aproximadamente 8500 calorías por mol en condiciones estándar y hasta 13,000 calorías por mol en condiciones corporales (37 ° C y bajas concentraciones de los reactivos). Esta cantidad es ligeramente mayor que las 12.000 calorías por mol en cada uno de los dos enlaces fosfato de alta energía del ATP. La fórmula del fosfato de creatinina es la siguiente:



A diferencia del ATP, la fosfocreatina no puede actuar como un agente de acoplamiento directo para la transferencia de energía entre los alimentos y los sistemas celulares funcionales, pero puede transferir energía de manera intercambiable con el ATP. Cuando hay cantidades adicionales de ATP disponibles en la célula, gran parte de su energía se utiliza para sintetizar fosfocreatina, acumulando así este depósito de energía. Luego, cuando el ATP comienza a agotarse, la energía de la fosfocreatina se transfiere rápidamente de regreso al ATP y luego a los sistemas funcionales de las células. Esta interrelación reversible entre ATP y fosfocreatina se demuestra mediante la siguiente ecuación:



El nivel de energía más alto del enlace fosfato de alta energía en la fosfocreatina (1000-1500 calorías por mol más que el ATP) hace que la reacción entre la fosfocreatina y el ADP avance rápidamente hacia la formación de nuevo ATP siempre que la menor cantidad de ATP gasta su energía en otros lugares. Por lo tanto, el menor uso de ATP por parte de las células provoca la energía de la fosfocreatina para sintetizar nuevo ATP. Este efecto mantiene la concentración de ATP a un nivel alto casi constante mientras permanezca la fosfocreatina. Por esta razón, podemos llamar al sistema ATP-fosfocreatina un sistema "amortiguador" de ATP. Uno puede comprender fácilmente la importancia de mantener la concentración de ATP casi constante porque las tasas de casi todas las reacciones metabólicas en el cuerpo dependen de esta constancia.

Energía anaeróbica versus aeróbica

Energía anaeróbica significa energía que puede obtenerse de los alimentos sin la utilización simultánea de oxígeno; *energía aeróbica* significa energía que puede obtenerse de los alimentos solo mediante el metabolismo oxidativo. En los capítulos 68 al 70, notamos que los carbohidratos, las grasas y las proteínas pueden oxidarse para causar la síntesis de ATP. Sin embargo,*Los carbohidratos son los únicos alimentos importantes que se pueden utilizar para proporcionar energía sin utilizar oxígeno.*; esta liberación de energía ocurre durante la descomposición glucolítica de la glucosa o el glucógeno en ácido pirúvico. Por cada mol de glucosa que se divide en ácido pirúvico, se forman 2 moles de ATP. Sin embargo, cuando el glucógeno almacenado en una célula se divide en ácido pirúvico, cada mol de glucosa en el glucógeno da lugar a 3 moles de ATP. La razón de esta diferencia es que la glucosa libre que ingresa a la célula debe fosforilarse usando 1 mol de ATP antes de que pueda comenzar a dividirse; esto no es cierto para la glucosa derivada del glucógeno porque proviene del glucógeno que ya se encuentra en el estado fosforilado, sin el gasto adicional de ATP.*Por tanto, la mejor fuente de energía en condiciones anaeróbicas es el glucógeno almacenado en las células.*.

Utilización de energía anaeróbica durante la hipoxia. Uno de los principales ejemplos de utilización de energía anaeróbica se producen en la hipoxia aguda. Cuando una persona deja de respirar, ya se almacena una pequeña cantidad de oxígeno en los pulmones y una cantidad adicional se almacena en la hemoglobina de la sangre. Este oxígeno es suficiente para mantener en funcionamiento los procesos metabólicos durante solo unos 2 minutos. La vida continua más allá de este tiempo requiere una fuente adicional de energía. Esta energía puede derivarse durante un minuto más o menos de la glucólisis, es decir, el glucógeno de las células se divide en ácido pirúvico y el ácido pirúvico se convierte en ácido láctico, que se difunde fuera de las células, como se describe enCapítulo 68.

La utilización de energía anaeróbica durante ráfagas intensas de actividad se deriva principalmente de la glucólisis. Esquelético Los músculos pueden realizar hazañas extremas de fuerza durante unos segundos, pero son mucho menos capaces durante una actividad prolongada. La mayor parte de la energía adicional requerida durante estos estallidos de actividad no puede provenir de los procesos oxidativos porque son demasiado lentos para responder. En cambio, la energía adicional proviene de fuentes anaeróbicas: (1) ATP ya presente en las células musculares, (2) fosfocreatina en las células y (3) energía anaeróbica liberada por la descomposición glucolítica del glucógeno en ácido láctico.

La cantidad máxima de ATP en el músculo es sólo de unos 5 mmol / L de líquido intracelular, y esta cantidad puede mantener la contracción máxima del músculo durante no más de un segundo más o menos. La cantidad de fosfocreatina en las células es de tres a ocho veces esta cantidad, pero incluso usando toda la fosfocreatina, la contracción máxima se puede mantener durante solo 5 a 10 segundos.

La liberación de energía por glucólisis puede ocurrir mucho más rápidamente que la liberación oxidativa de energía. En consecuencia, la mayor parte de la energía adicional necesaria durante una actividad intensa que dura más de 5 a 10 segundos pero menos de 1 a 2 minutos se deriva de la glucólisis anaeróbica. Como resultado, se reduce el contenido de glucógeno de los músculos durante los episodios intensos de ejercicio, mientras que aumenta la concentración de ácido láctico en la sangre. Una vez finalizado el ejercicio, se utiliza el metabolismo oxidativo para reconvertir aproximadamente cuatro quintas partes del ácido láctico en glucosa; el resto se convierte en ácido pirúvico y se

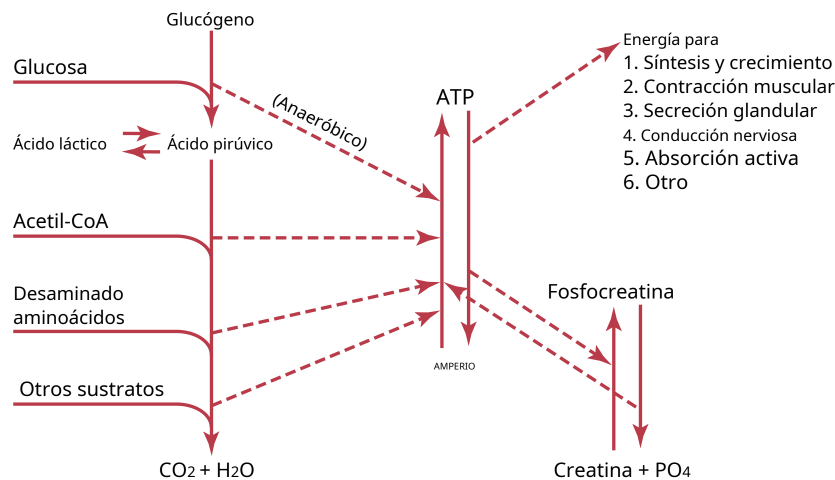


Figura 73-1. Esquema general de transferencia de energía de los alimentos al sistema del ácido adenílico y luego a los elementos funcionales de las células. Acetil-CoA, acetil coenzima A; AMP, monofosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina.*(Modificado de Soskin S, Levine R: Carbohidrato Metabolismo. Chicago: University of Chicago Press, 1952.)*

graduado y oxidado en el ciclo del ácido cítrico. La reconversión a glucosa ocurre principalmente en las células del hígado, y luego la glucosa se transporta en la sangre de regreso a los músculos, donde se almacena una vez más en forma de glucógeno.

El consumo adicional de oxígeno paga la deuda de oxígeno después de completar un ejercicio extenuante. Después de un período de Ejercicio extenuante, una persona continúa respirando con dificultad y consumiendo grandes cantidades de oxígeno durante al menos unos minutos y, a veces, hasta 1 hora después. Este oxígeno adicional se usa para (1) reconvertir el ácido láctico que se ha acumulado durante el ejercicio nuevamente en glucosa, (2) reconvertir el monofosfato de adenosina y ADP en ATP, (3) reconvertir la creatina y el fosfato en fosfocreatina, (4) restablecer la normalidad. concentraciones de oxígeno unido a hemoglobina y mioglobina, y (5) elevan la concentración de oxígeno en los pulmones a su nivel normal. Este consumo extra de oxígeno después del ejercicio se denomina*saldar la deuda de oxígeno*.

El principio de la deuda de oxígeno se analiza con más detalle en Capítulo 85 en relación con la fisiología del deporte. La capacidad de una persona para acumular una deuda de oxígeno es especialmente importante en muchos tipos de atletismo.

Resumen de la utilización de energía por las células

Con el trasfondo de los últimos capítulos y de la discusión anterior, ahora podemos sintetizar una imagen compuesta de la utilización total de energía por las células, como se muestra en **Figura 73-1**. Esta figura demuestra la utilización anaeróbica de glucógeno y glucosa para formar ATP y la utilización aeróbica de compuestos derivados de carbohidratos, grasas, proteínas y otras sustancias para formar ATP adicional. A su vez, el ATP está en equilibrio reversible con la fosfocreatina en las células, y debido a que en las células están presentes cantidades mayores de fosfocreatina que de ATP, gran parte de la energía almacenada en las células se encuentra en este depósito de energía.

La energía del ATP puede ser utilizada por los diferentes sistemas de funcionamiento de las células para proporcionar síntesis y crecimiento, contracción muscular, secreción glandular, conducción de impulsos nerviosos, absorción activa y otras actividades celulares. Si se requieren mayores cantidades de energía para las actividades celulares que las que puede proporcionar el metabolismo oxidativo, se usa primero el depósito de fosfocreatina, seguido rápidamente por la descomposición anaeróbica del glucógeno. Por lo tanto, oxidativo

El metabolismo no puede entregar ráfagas de energía extrema a las células casi tan rápido como lo hacen los procesos anaeróbicos, pero a tasas de uso más lentas, los procesos oxidativos pueden continuar mientras existan reservas de energía (principalmente grasas).

Control de la liberación de energía en la célula

Control de velocidad de reacciones catalizadas por enzimas. Antes de dismaldiciendo el control de la liberación de energía en la célula, es necesario considerar los principios básicos de *Control de clasificación* de reacciones químicas catalizadas enzimáticamente, que son los tipos de reacciones que ocurren casi universalmente en todo el cuerpo.

El mecanismo por el cual una enzima cataliza una reacción química es, en primer lugar, que la enzima se combine libremente con uno de los sustratos de la reacción. Esta combinación suelta altera las fuerzas de unión sobre el sustrato lo suficiente como para que pueda reaccionar con otras sustancias. Por lo tanto, la velocidad de la reacción química general está determinada por la concentración de la enzima y la concentración del sustrato que se une a la enzima. La ecuación básica que expresa este concepto es la siguiente:

$$\text{Tasa de reacción} = \frac{K_1 \times [\text{Enzima}] \times [\text{Sustrato}]}{K_2 + [\text{sustrato}]}$$

Esta ecuación se llama *Ecuación de Michaelis-Menten*. **Figura 73-2** muestra la aplicación de esta ecuación.

Papel de la concentración de enzimas en la regulación de meta- Reacciones bolicas. **Figura 73-2** muestra que *cuando la concentración de sustrato es alta*, como se muestra en la mitad derecha de la figura, la velocidad de una reacción química está determinada casi en su totalidad por la concentración de la enzima. Por lo tanto, a medida que la concentración de enzima aumenta de un valor arbitrario de 1 a 2,
4 u 8, la velocidad de la reacción aumenta proporcionalmente, como lo demuestran los niveles crecientes de las curvas. Por ejemplo, cuando grandes cantidades de glucosa ingresan a los túbulos renales en una persona con diabetes mellitus, es decir, el sustrato de glucosa está en gran exceso en los túbulos, los aumentos adicionales de glucosa tubular tienen poco efecto sobre la reabsorción de glucosa, porque las enzimas de transporte son saturado. En estas condiciones, la velocidad de reabsorción de la glucosa está limitada por la concentración de las enzimas de transporte en las células de los túbulos proximales, no por la concentración de la glucosa.

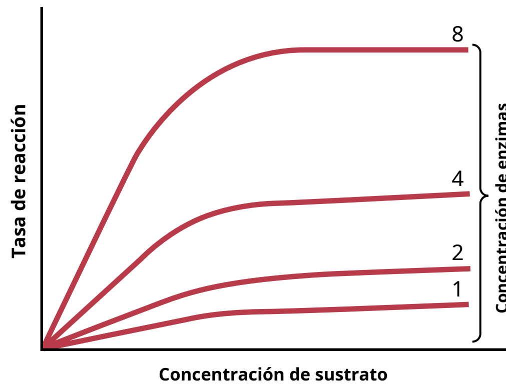


Figura 73-2. Efecto de las concentraciones de sustrato y enzima sobre la velocidad de reacción catalizada por enzima.

Papel de la concentración de sustrato en la regulación de met- reacciones abólicas. Tenga en cuenta también en **Figura 73-2** que cuando la concentración de sustrato se vuelve lo suficientemente baja como para que sólo se requiera una pequeña porción de la enzima en la reacción, la velocidad de la reacción se vuelve directamente proporcional a la concentración de sustrato, así como a la concentración de la enzima. Esta es la relación que se observa en la absorción de sustancias del tracto intestinal y los túbulos renales cuando sus concentraciones son bajas.

Limitación de velocidad en una serie de reacciones. Casi todos Las reacciones químicas del cuerpo ocurren en serie, y el producto de una reacción actúa como sustrato para la siguiente, y así sucesivamente. Por lo tanto, la velocidad general de una serie compleja de reacciones químicas está determinada principalmente por la velocidad de reacción del paso más lento de la serie, que se denomina *paso limitante* en toda la serie.

La concentración de ADP como factor de control de la tasa en Ergy Release. Debajo *descansando* En estas condiciones, la concentración de ADP en las células es extremadamente leve y, por lo tanto, las reacciones químicas que dependen del ADP como uno de los sustratos son bastante lentas. Incluyen todas las vías metabólicas oxidativas que liberan energía de los alimentos, así como esencialmente todas las demás vías para la liberación de energía en el cuerpo. Por lo tanto, *El ADP es un factor limitante importante* para casi todo el metabolismo energético del cuerpo.

Cuando las células se activan, independientemente del tipo de actividad, el ATP se convierte en ADP, aumentando la concentración de ADP en proporción directa al grado de actividad de la célula. Este ADP aumenta automáticamente la velocidad de todas las reacciones para la liberación metabólica de energía de los alimentos. Por tanto, mediante este sencillo proceso, la cantidad de energía liberada en la célula está controlada por el grado de actividad de la célula. En ausencia de actividad celular, la liberación de energía se detiene porque todo el ADP pronto se convierte en ATP.

Tasa metabólica

los *metabolismo* del cuerpo simplemente significa todas las reacciones químicas en todas las células del cuerpo, y la *tasa metabólica* se expresa normalmente en términos de la velocidad de liberación de calor durante las reacciones químicas.

El calor es el producto final de casi toda la energía que se recupera. arrendado en el Cuerpo. Al discutir muchas de las reacciones metabólicas en los capítulos anteriores, notamos que no toda la energía de los alimentos se transfiere al ATP; en cambio, una gran parte de esta energía se convierte en calor. En promedio, el 35% de la energía de los alimentos se convierte en calor durante la formación de ATP. La energía adicional se convierte en calor a medida que se transfiere del ATP a los sistemas funcionales de las células, por lo que incluso en condiciones óptimas, los sistemas funcionales no utilizan finalmente más del 27% de toda la energía de los alimentos.

Incluso cuando el 27% de la energía llega a los sistemas funcionales de las células, la mayor parte de esta energía eventualmente se convierte en calor. Por ejemplo, cuando se sintetizan proteínas, se utilizan grandes porciones de ATP para formar los enlaces peptídicos, y esta acción almacena energía en estos enlaces. Sin embargo, también se produce un recambio continuo de proteínas: algunas se degradan mientras que otras se forman. Cuando las proteínas se degradan, la energía almacenada en los enlaces peptídicos se libera en forma de calor en el cuerpo.

Otro ejemplo es la energía utilizada para la actividad muscular. Gran parte de esta energía simplemente supera la viscosidad de los músculos o de los tejidos para que las extremidades puedan moverse. Este movimiento viscoso provoca fricción dentro de los tejidos, lo que genera calor.

Considere también la energía que gasta el corazón en bombear sangre. La sangre distiende el sistema arterial y esta distensión representa un reservorio de energía potencial. A medida que la sangre fluye a través de los vasos periféricos, la fricción de diferentes capas de sangre que fluyen entre sí y la fricción de la sangre contra las paredes de los vasos convierten toda esta energía en calor.

Esencialmente, toda la energía gastada por el cuerpo se convierte eventualmente en calor. La única excepción significativa ocurre cuando los músculos se utilizan para realizar algún tipo de trabajo fuera del cuerpo. Por ejemplo, cuando los músculos elevan un objeto a una altura o impulsan el cuerpo hacia arriba, se crea un tipo de energía potencial al elevar una masa contra la gravedad. Sin embargo, cuando no se produce un gasto externo de energía, toda la energía liberada por los procesos metabólicos eventualmente se convierte en calor corporal.

La Caloría. Para discutir cuantitativamente la tasa metabólica del cuerpo y temas relacionados, es necesario usar alguna unidad para expresar la cantidad de energía liberada de diferentes alimentos o gastada por diferentes procesos funcionales del cuerpo. Muy a menudo, el *Caloría* es la unidad utilizada para este propósito. Recuerda que 1 *caloría*—Deletreado con una "c" minúscula y, a menudo, se llama *gramo de calorías*—Es la cantidad de calor necesaria para elevar 1 ° C la temperatura de 1 gramo de agua. La caloría es una unidad demasiado pequeña para usar cuando se refiere a la energía en el cuerpo. En consecuencia, la Caloría, escrita con una "C" mayúscula y a menudo llamada *kilocaloría*, que equivale a 1000 calorías, es la unidad que se utiliza habitualmente cuando se habla del metabolismo energético.

Medición de la tasa metabólica de todo el cuerpo

La calorimetría directa mide el calor liberado del Cuerpo. Si una persona no está realizando ningún trabajo externo, la tasa metabólica de todo el cuerpo se puede determinar simplemente midiendo la cantidad total de calor liberado del cuerpo en un tiempo determinado.

Al determinar la tasa metabólica por calorimetría directa, se mide la cantidad de calor liberado por el cuerpo en una gran estructura especialmente construida *calorímetro*. El sujeto se coloca en una cámara de aire que está bien aislada para que no pueda filtrarse calor a través de las paredes de la cámara. El calor formado por el cuerpo del sujeto calienta el aire de la cámara. Sin embargo, la temperatura del aire dentro de la cámara se mantiene a un

nivel constante al forzar el aire a través de las tuberías en un baño de agua fría. La tasa de ganancia de calor por el baño de agua, que se puede medir con un termómetro de precisión, es igual a la tasa a la que el cuerpo del sujeto libera calor.

La calorimetría directa es físicamente difícil de realizar y solo se utiliza con fines de investigación.

Calorimetría indirecta: el "equivalente de energía" de Oxígeno. Debido a que más del 95% de la energía gastada en el cuerpo se deriva de las reacciones del oxígeno con los diferentes alimentos, la tasa metabólica de todo el cuerpo también se puede calcular con un alto grado de precisión a partir de la tasa de utilización de oxígeno. Cuando 1 litro de oxígeno se metaboliza con glucosa, se liberan 5,01 calorías de energía; cuando se metaboliza con almidones, se liberan 5,06 calorías; con grasa, 4.70 Calorías; y con proteína, 4.60 Calorías.

Estas cifras demuestran claramente que las cantidades de energía liberadas por litro de oxígeno consumido son casi equivalentes cuando se metabolizan diferentes tipos de alimentos. Para la dieta promedio, el*La cantidad de energía liberada por litro de oxígeno usado en el cuerpo promedia alrededor de 4.825 calorías.*, que se llama *equivalente de energía* de oxigeno. Al usar este equivalente de energía, se puede calcular con un alto grado de precisión la tasa de liberación de calor en el cuerpo a partir de la cantidad de oxígeno utilizada en un período dado.

Si una persona metaboliza solo carbohidratos durante el período de determinación de la tasa metabólica, la cantidad calculada de energía liberada, basada en el valor de la energía equivalente promedio de oxígeno (4.825 calorías / L), sería aproximadamente un 4% insuficiente. Por el contrario, si la persona obtiene la mayor parte de la energía de la grasa, el valor calculado sería un 4% más alto.

Metabolismo energético: factores que influyen en la producción de energía

Como se discutió en Capítulo 72, la ingesta de energía se equilibra con la producción de energía en adultos sanos que mantienen un peso corporal estable. En la dieta estadounidense promedio, aproximadamente el 45% de la ingesta diaria de energía se deriva de los carbohidratos, el 40% de las grasas y el 15% de las proteínas. La producción de energía también se puede dividir en varios componentes medibles, incluida la energía utilizada para (1) realizar funciones metabólicas esenciales del cuerpo (la tasa metabólica "basal"); (2) realizar diversas actividades físicas, incluida la actividad física que no sea de ejercicio y la actividad física asociada con el ejercicio voluntario; (3) digerir, absorber y procesar alimentos; y (4) mantener la temperatura corporal.

Requisitos generales de energía para las actividades diarias

Un hombre promedio que pesa 70 kilogramos y está en la cama todo el día usa alrededor de 1650 calorías de energía. El proceso de comer y digerir alimentos aumenta la cantidad de energía utilizada cada día en 200 o más calorías adicionales, por lo que el mismo hombre acostado en la cama y comiendo una dieta razonable requiere una ingesta dietética de aproximadamente 1850 calorías por día. Si se sienta en una silla todo el día sin hacer ejercicio, su requerimiento total de energía alcanza de 2000 a 2250 calorías. Por lo tanto, el requerimiento diario de energía para un hombre muy sedentario que realiza solo funciones esenciales es de aproximadamente 2000 calorías.

La cantidad de energía utilizada para realizar actividades físicas diarias es normalmente alrededor del 25% del gasto energético total, pero puede variar notablemente en diferentes individuos, dependiendo del tipo y cantidad de actividad física.

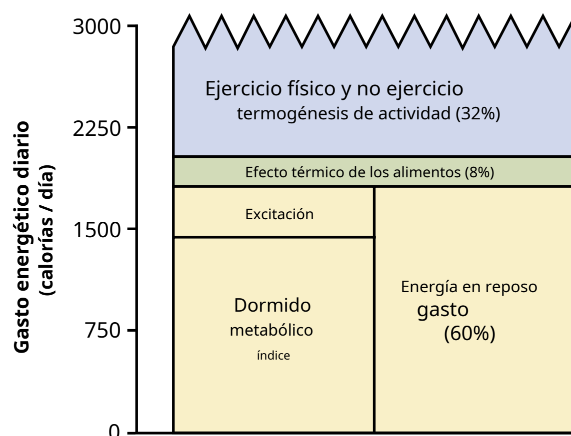


Figura 73-3. Gasto energético diario promedio y componentes del uso de energía en una persona de 70 kg en balance energético y que ingiere aproximadamente 3000 calorías por día.

realizado. Por ejemplo, subir escaleras requiere aproximadamente 17 veces más energía que quedarse dormido en la cama. En general, durante un período de 24 horas, una persona que realiza un trabajo pesado puede lograr una tasa máxima de utilización de energía de 6000 a 7000 calorías, o hasta 3,5 veces la energía utilizada en condiciones de no actividad física.

Tasa metabólica basal: el gasto energético mínimo para que exista el cuerpo

Incluso cuando una persona está en completo reposo, se requiere una energía considerable para realizar todas las reacciones químicas del cuerpo. Este nivel mínimo de energía requerido para existir se llama*tasa metabólica basal* (BMR) y representa alrededor del 50% al 70% del gasto energético diario en la mayoría de las personas sedentarias (**Figura 73-3.**).

Debido a que el nivel de actividad física varía mucho entre diferentes personas, la medición de la TMB proporciona un medio útil para comparar la tasa metabólica de una persona con la de otra. El método habitual para determinar la TMB es medir la tasa de utilización de oxígeno durante un período determinado en las siguientes condiciones:

1. La persona no debe haber ingerido alimentos durante al menos 12 horas.
2. La TMB se determina después de una noche de sueño reparador.
3. No se realiza ninguna actividad intensa durante al menos 1 hora antes de la prueba.
4. Se deben eliminar todos los factores físicos y psíquicos que causan excitación.
5. La temperatura del aire debe ser agradable y estar entre 68 ° F y 80 ° F.
6. No se permite actividad física durante la prueba. La TMB normalmente promedia alrededor de 65 a 70 calorías por

hora en un promedio de 70 kilogramos. Aunque gran parte de la TMB se debe a actividades esenciales del sistema nervioso central, el corazón, los riñones y otros órganos,*variaciones* en la TMB entre diferentes personas se relacionan principalmente con diferencias en la cantidad de músculo esquelético y tamaño corporal.

El músculo esquelético, incluso en condiciones de reposo, representa del 20% al 30% de la TMB. Por esta razón, la TMB generalmente se corrige para las diferencias en el tamaño corporal expresándola como Calorías por hora por metro cuadrado de superficie corporal, calculadas a partir de la altura y el peso. La media

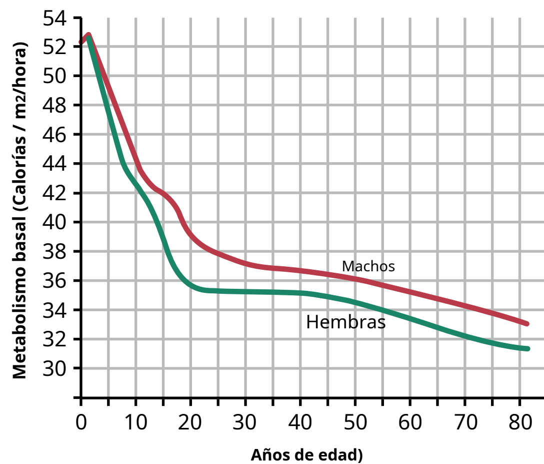


Figura 73-4. Tasas metabólicas basales normales a diferentes edades para cada sexo.

Los valores para hombres y mujeres de diferentes edades se muestran en **Figura 73-4.**.

Gran parte de la disminución de la TMB con el aumento de la edad probablemente esté relacionada con la pérdida de masa muscular y la sustitución del músculo por tejido adiposo, que tiene una tasa de metabolismo más baja. Asimismo, las TMB ligeramente más bajas en las mujeres, en comparación con los hombres, se deben en parte al menor porcentaje de masa muscular y mayor porcentaje de tejido adiposo en las mujeres. Sin embargo, otros factores pueden influir en la TMB, como se analiza a continuación.

La hormona tiroidea aumenta la tasa metabólica. Cuando el La glándula tiroides secreta cantidades máximas de tiroxina, la tasa metabólica a veces se eleva entre un 50% y un 100% por encima de lo normal. Por el contrario, la pérdida total de secreción tiroidea disminuye la tasa metabólica entre un 40% y un 60% de lo normal. Como se discutió en Capítulo 77, la tiroxina aumenta las tasas de reacción química de muchas células del cuerpo y, por lo tanto, aumenta la tasa metabólica. La adaptación de la glándula tiroides, con mayor secreción en climas fríos y menor secreción en climas cálidos, contribuye a las diferencias en las TMB entre las personas que viven en diferentes zonas geográficas. Por ejemplo, las personas que viven en las regiones árticas tienen TMB que son entre un 10% y un 20% más altas que las de las personas que viven en las regiones tropicales.

La hormona sexual masculina aumenta la tasa metabólica. El hombre La testosterona, la hormona sexual, puede aumentar la tasa metabólica entre un 10% y un 15%. Las hormonas sexuales femeninas pueden aumentar la TMB en una pequeña cantidad, pero generalmente no lo suficiente como para ser significativa. Gran parte de este efecto de la hormona sexual masculina está relacionado con su efecto anabólico para aumentar la masa del músculo esquelético.

La hormona de crecimiento aumenta la tasa metabólica. Crecimiento La hormona puede aumentar la tasa metabólica estimulando el metabolismo celular y aumentando la masa del músculo esquelético. En adultos con deficiencia de hormona del crecimiento, la terapia de reemplazo con hormona del crecimiento recombinante aumenta la tasa metabólica basal en aproximadamente un 20%.

La fiebre aumenta la tasa metabólica. Fiebre, independientemente de su causa, aumenta las reacciones químicas del cuerpo en un promedio de aproximadamente un 120% por cada 10 ° C de aumento de temperatura. Esto se discute con más detalle enCapítulo 74.

El sueño disminuye la tasa metabólica. La tasa metabólica disminuye entre un 10% y un 15% por debajo de lo normal durante el sueño. Esta disminución se debe a dos factores principales: (1) tono disminuido de la musculatura esquelética durante el sueño; y (2) disminución de la actividad del sistema nervioso central.

La desnutrición disminuye la tasa metabólica. Malformaciones prolongadas la nutrición puede disminuir la tasa metabólica entre un 20% y un 30%, presumiblemente debido a la escasez de sustancias alimenticias en las células. En las etapas finales de muchas enfermedades, la inanición que acompaña a la enfermedad provoca una marcada disminución de la tasa metabólica hasta el punto de que la temperatura corporal puede descender varios grados poco antes de la muerte.

Energía utilizada para actividades físicas

El factor que aumenta drásticamente la tasa metabólica es el ejercicio extenuante. Las ráfagas cortas de contracción muscular máxima en un solo músculo pueden liberar hasta 100 veces su cantidad normal de calor en reposo durante unos segundos. Para todo el cuerpo, el ejercicio muscular máximo puede aumentar la producción de calor general del cuerpo durante unos segundos hasta aproximadamente 50 veces lo normal, o aproximadamente 20 veces lo normal para un ejercicio más sostenido en una persona bien entrenada.

Cuadro 73-1 muestra el gasto de energía durante diferentes tipos de actividad física para un hombre de 70 kilogramos. Debido a la gran variación en la cantidad de actividad física entre los individuos, este componente del gasto energético es la razón más importante de las diferencias en la ingesta calórica necesaria para mantener el equilibrio energético. Sin embargo, en los países industrializados donde el suministro de alimentos es en general abundante y el nivel de actividad física suele ser bajo, la ingesta calórica a menudo excede periódicamente el gasto energético y el exceso de energía se almacena principalmente en forma de grasa. Esto subraya la importancia de mantener un nivel adecuado de actividad física para prevenir el exceso de grasa y la obesidad.

Incluso en individuos sedentarios que realizan poco o ningún ejercicio o trabajo físico diario, se gasta una cantidad significativa de energía en la actividad física espontánea necesaria para mantener el tono muscular y la postura corporal y en otras actividades que no son de ejercicio. En conjunto, estas actividades que no son de ejercicio suelen representar aproximadamente el 7% del uso diario de energía de una persona sedentaria. Sin embargo, este porcentaje puede variar notablemente entre diferentes personas dependiendo de su ocupación, hábitos (por ejemplo, caminar al trabajo, usar las escaleras en lugar de los ascensores, inquietudes) y actividades de tiempo libre.

Energía utilizada para procesar alimentos: efecto termogénico de los alimentos

Después de ingerir una comida, la tasa metabólica aumenta como resultado de las diferentes reacciones químicas asociadas con la digestión, absorción y almacenamiento de alimentos en el cuerpo. Este aumento se llama*efecto termogénico de los alimentos* porque estos procesos requieren energía y generan calor.

Después de una comida que contiene una gran cantidad de carbohidratos o grasas, la tasa metabólica generalmente aumenta alrededor de un 4%. Sin embargo, después de una comida rica en proteínas, la tasa metabólica generalmente comienza a aumentar en una hora, alcanzando un máximo de aproximadamente un 30% por encima de lo normal, y esta tasa dura de 3 a 12 horas. Este efecto de la proteína sobre la tasa metabólica se llama*acción dinámica específica de la proteína*. El efecto termogénico de los alimentos representa aproximadamente el 8% del gasto energético diario total en muchas personas.

Energía utilizada para la termogénesis sin temblores: función de la estimulación simpática

Aunque el trabajo físico y el efecto termogénico de los alimentos provocan la liberación de calor, estos mecanismos no están dirigidos principalmente a la regulación de la temperatura corporal. Temblando

Cuadro 73-1 Gasto energético durante diferentes tipos de actividad para una persona de 70 kilogramos

Forma de actividad	Calorías por hora
Dormido	sesenta y cinco
Despierto acostado quieto	77
Sentado en reposo	100
Parado relajado	105
Vestirse y desvestirse	118
Escribiendo rápidamente	140
Caminar lentamente (2.6 millas por hora)	200
Carpintería, metalistería, pintura industrial	240
Aserrar madera	480
Nadando	500
Correr (5.3 millas por hora)	570
Subir escaleras rápidamente	1100

Extraído de datos recopilados por el profesor MS Rose.

proporciona un medio regulado de producir calor al aumentar la actividad muscular en respuesta al estrés por frío, como se analiza en Capítulo 74. Otro mecanismo, *termogénesis sin temblores*, también puede producir calor en respuesta al estrés por frío. Este tipo de termogénesis es estimulado por la activación del sistema nervioso simpático, que libera norepinefrina y epinefrina, que a su vez aumentan la actividad metabólica y la generación de calor.

En ciertos tipos de tejido graso, llamado *grasa parda*, sim-
La patética estimulación nerviosa provoca la liberación de grandes cantidades de calor. Este tipo de grasa contiene una gran cantidad de mitocondrias y muchos glóbulos pequeños de grasa en lugar de un glóbulo de grasa grande. En estas células, el proceso de fosforilación oxidativa en las mitocondrias está principalmente "desacoplado". Es decir, cuando las células son estimuladas por los nervios simpáticos, las mitocondrias producen una gran cantidad de calor pero casi nada de ATP, por lo que casi toda la energía oxidativa liberada se convierte inmediatamente en calor.

Un recién nacido tiene una cantidad considerable de grasa parda y la estimulación simpática máxima puede aumentar el metabolismo del niño en más del 100%. La magnitud de este tipo de termogénesis en un ser humano adulto, que prácticamente no tiene grasa parda, es probablemente inferior al 15%, aunque esto podría aumentar significativamente después de la adaptación al frío.

La termogénesis sin escalofríos también puede servir como un amortiguador contra la obesidad. Estudios recientes indican que la actividad del sistema nervioso simpático aumenta en personas obesas que tienen una ingesta calórica excesiva persistente. El mecanismo responsable de la activación simpática en personas obesas es incierto, pero puede estar mediado en parte por los efectos del aumento de leptina, que activa las neuronas pro-opiomelanocortina en el hipotálamo. La estimulación simpática, al aumentar la termogénesis, ayuda a limitar el exceso de peso.

Bibliografía

Betz MJ, Enerbäck S: Apuntando a la termogénesis en la grasa parda y el músculo para tratar la obesidad y las enfermedades metabólicas. Nat Rev Endocrinol 14:77, 2018.

Caron A, Lee S, Elmquist JK, Gautron L: leptina y cruces entre el cerebro y el tejido adiposo. Nat Rev Neurosci 19: 153, 2018.

Chapelot D, Charlot K: Fisiología de la homeostasis energética: modelos, actores, desafíos y el bucle glucoadipostático. Metabolismo 92:11, 2019.

Chechi K, Carpentier AC, Richard D: Comprensión del adipocito marrón como contribuyente a la homeostasis energética. Trends Endocrinol Metab 24: 408, 2013.

Chouchani ET, Kazak L, Spiegelman BM: Nuevos avances en termogénesis adaptativa: UCP1 y más. Cell Metab 29:27, 2019. Fernández-Verdejo R,

Aguirre C, Galgani JE: Problemas en la medición e interpretación del balance energético y su contribución a la obesidad. Representante de Curr Obes 8:88, 2019.

Fernández-Verdejo R, Marlatt KL, Ravussin E, Galgani JE: Contribución del tejido adiposo marrón al metabolismo energético humano. Mol Aspects Med 68:82, 2019.

Ikeda K, Maretich P, Kajimura S: Las características comunes y distintivas de los adipocitos marrones y beige. Trends Endocrinol Metab 29: 191, 2018.

Kenny GP, Notley SR, Gagnon D: calorimetría directa: una breve revisión histórica de su uso en el estudio del metabolismo humano y la termorregulación. Eur J Appl Physiol 117: 1765, 2019.

Morrison SF, Madden CJ, Tupone D: Regulación neural central de la termogénesis del tejido adiposo marrón y el gasto energético. Cell Metab 19: 741, 2014.

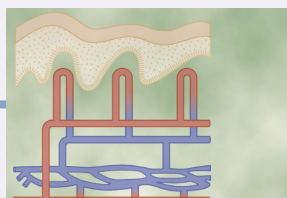
Mullur R, Liu YY, Brent GA: Regulación del metabolismo de la hormona tiroidea. Physiol Rev 94: 355, 2014.

Peirce V, Carobbio S, Vidal-Puig A: Los diferentes tonos de grasa. Nature 510: 76, 2014.

Silva JE: Mecanismos termogénicos y su regulación hormonal. Physiol Rev 86: 435, 2006.

van Marken Lichtenbelt WD, Schrauwen P: Implicaciones de la termogénesis sin temblores para la regulación del equilibrio energético en humanos. Soy J Physiol Regul Integr Comp Physiol 301: R285, 2011.

White U, Ravussin E: Dinámica del recambio del tejido adiposo en la salud y la enfermedad metabólicas humanas. Diabetologia 62:17, 2019.



CAPÍTULO 7 4

UN ITXIII

Regulación de la temperatura corporal y fiebre

TEMPERATURAS CORPORALES NORMALES

Temperatura corporal central y temperatura de la piel. La temperatura de los tejidos profundos del cuerpo, el "núcleo" del cuerpo, generalmente permanece muy constante, dentro de ± 1 ° F (± 0.6 ° C), excepto cuando una persona tiene una enfermedad febril. De hecho, una persona desnuda puede estar expuesta a temperaturas tan bajas como 55 ° F o tan altas como 130 ° F en*seco* aire y todavía mantienen una temperatura central casi constante. Los mecanismos para regular la temperatura corporal representan un sistema de control bellamente diseñado. En este capítulo discutimos este sistema tal como opera en la salud y en la enfermedad.

los *temperatura de la piel,* en contraste con el *temperatura del núcleo,* sube y baja con la temperatura del entorno. La temperatura de la piel es importante cuando nos referimos a la capacidad de la piel para perder calor con el entorno.

Temperatura central normal. Ninguna temperatura central puede considerarse normal porque las mediciones en muchas personas sanas han mostrado un *distancia* de temperaturas normales medidas por vía oral, como se muestra en **Figura 74-1.**, desde menos de 97 ° F (36 ° C) a más de 99.5 ° F (37.5 ° C). La temperatura central normal promedio generalmente se considera entre 98.0 ° F y 98.6 ° F cuando se mide por vía oral y aproximadamente 1 ° F más alta cuando se mide por vía rectal.

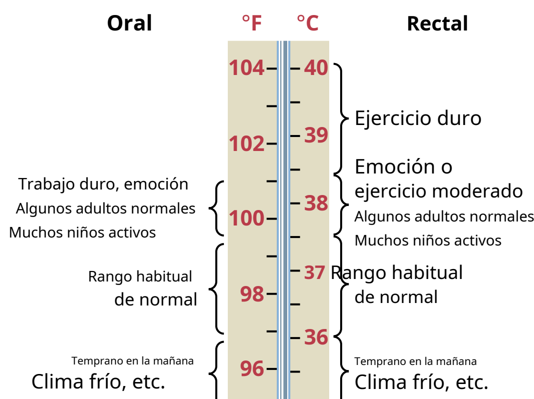


Figura 74-1. Rango normal estimado de temperatura corporal "central". *(Modificado de DuBois EF: Fever. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1948.)*

La temperatura corporal aumenta durante el ejercicio y varía con las temperaturas extremas del entorno porque los mecanismos reguladores de la temperatura no son perfectos. Cuando se produce un calor excesivo en el cuerpo mediante un ejercicio vigoroso, la temperatura puede subir temporalmente hasta 101 ° F a 104 ° F. Por el contrario, cuando el cuerpo está expuesto a un frío extremo, la temperatura puede descender por debajo de los 96 ° F.

LA TEMPERATURA CORPORAL ES CONTROLADA EQUILIBRANDO LA PRODUCCIÓN DE CALOR Y LA PÉRDIDA DE CALOR

Cuando la tasa de producción de calor en el cuerpo es mayor que la tasa a la que se pierde calor, el calor se acumula en el cuerpo y la temperatura corporal aumenta. Por el contrario, cuando la pérdida de calor es mayor, tanto el calor corporal como la temperatura corporal disminuyen. La mayor parte del resto de este capítulo se ocupa de este equilibrio entre la producción y la pérdida de calor y los mecanismos por los que el cuerpo controla esta producción y pérdida.

PRODUCCIÓN DE CALOR

La producción de calor es un subproducto principal del metabolismo. EnCapítulo 73, que resume la energía del cuerpo, discutimos los diferentes factores que determinan la tasa de producción de calor, llamado *tasa metabólica del cuerpo*. Los más importantes de estos factores se enumeran nuevamente aquí: (1) tasa basal de metabolismo de todas las células del cuerpo; (2) tasa extra de metabolismo provocada por la actividad muscular, incluidas las contracciones musculares provocadas por los escalofríos; (3) metabolismo adicional causado por el efecto de la tiroxina (y, en menor grado, otras hormonas, como la hormona del crecimiento y la testosterona) sobre las células; (4) metabolismo adicional causado por el efecto de la epinefrina, la norepinefrina y la estimulación simpática en las células; (5) metabolismo adicional causado por una mayor actividad química en las células, especialmente cuando aumenta la temperatura celular; y (6) metabolismo adicional necesario para la digestión, absorción y almacenamiento de alimentos (efecto termogénico de los alimentos).

PÉRDIDA DE CALOR

La mayor parte del calor producido en el cuerpo se genera en los órganos profundos, especialmente el hígado, el cerebro y el corazón, y en los músculos esqueléticos durante la actividad física. Este calor luego se transfiere de los órganos y tejidos más profundos a la piel, donde se pierde en el aire y otros alrededores. Por lo tanto, la velocidad a la que se pierde calor está determinada casi en su totalidad por dos factores: (1) qué tan rápido se puede conducir el calor desde donde se produce en el núcleo del cuerpo hasta la piel y (2) qué tan rápido se puede transferir el calor desde la piel al entorno. Comencemos discutiendo el sistema que aísla el núcleo de la superficie de la piel.

Sistema aislante del cuerpo

La piel, los tejidos subcutáneos y especialmente la grasa de los tejidos subcutáneos actúan juntos como un aislante térmico para el cuerpo. La grasa es importante porque solo conduce el calor.*un tercio* tan fácilmente como otros tejidos. Cuando no fluye sangre de los órganos internos calentados a la piel, las propiedades aislantes del cuerpo masculino normal son aproximadamente iguales a las tres cuartas partes de las propiedades aislantes de un traje normal de ropa. En las mujeres, este aislamiento es aún mejor.

El aislamiento debajo de la piel es un medio eficaz para mantener la temperatura central interna normal, aunque permite que la temperatura de la piel se acerque a la temperatura del entorno.

El flujo de sangre a la piel desde el núcleo del cuerpo proporciona transferencia de calor

Los vasos sanguíneos se distribuyen profusamente debajo de la piel. Especialmente importante es un plexo venoso continuo que es suministrado por la entrada de sangre de los capilares de la piel, que se muestra en**Figura 74-2.**. En las áreas más expuestas del cuerpo, las manos, los pies y las orejas, la sangre también se suministra al plexo directamente desde las arterias pequeñas a través de las arterias altamente musculares.*anastomosis arteriovenosa*.

La tasa de flujo sanguíneo hacia el plexo venoso de la piel puede variar enormemente, desde apenas por encima de cero hasta un 30% del gasto cardíaco total. Una alta tasa de flujo de la piel hace que el calor se conduzca desde el núcleo del cuerpo a la piel con gran eficiencia, mientras que la reducción de la tasa de flujo cutáneo puede disminuir la conducción de calor desde el núcleo a muy poco.

Figura 74-3. muestra cuantitativamente el efecto de la temperatura ambiental del aire sobre la conductancia del calor desde el núcleo hasta la superficie de la piel y luego la conductancia hacia el aire, demostrando un aumento aproximado de ocho veces en la conductancia térmica entre el estado completamente vasoconstricto y el estado completamente vasodilatado.

Por tanto, la piel es un eficaz *sistema de "radiador de calor" controlado*y el flujo de sangre a la piel es el mecanismo más eficaz para la transferencia de calor desde el núcleo del cuerpo a la piel.

Control de la conducción de calor a la piel por el sistema nervioso simpático. La conducción de calor a la piel por la sangre está controlada por el grado de vasoconstricción de las arteriolas y las anastomosis arteriovenosas que suministran sangre al plexo venoso de la piel. Esta vasoconstricción está controlada casi en su totalidad por el sistema nervioso simpático en respuesta a cambios en la temperatura central del cuerpo y cambios en la temperatura ambiental. Esto se analiza más adelante en el capítulo en relación con el control de la temperatura corporal por el hipotálamo.

Física básica de la pérdida de calor de la superficie de la piel

Los diversos métodos mediante los cuales se pierde calor de la piel al entorno se muestran en **Figura 74-4.**. Incluyen *radiación, conducción*, y *evaporación*, que se explican a continuación.

La radiación causa pérdida de calor en forma de rayos infrarrojos. Como se muestra en **Figura 74-4.**, en una persona desnuda sentada adentro a temperatura ambiente normal, aproximadamente el 60% de la pérdida total de calor se debe a la radiación.

La mayoría de los rayos de calor infrarrojos (un tipo de rayo electromagnético) que irradian desde el cuerpo tienen longitudes de onda de 5 a

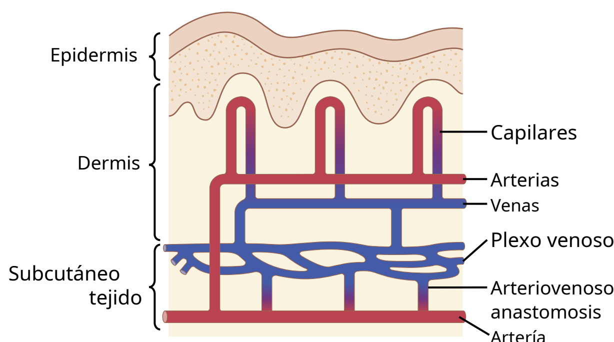


Figura 74-2. Circulación cutánea.

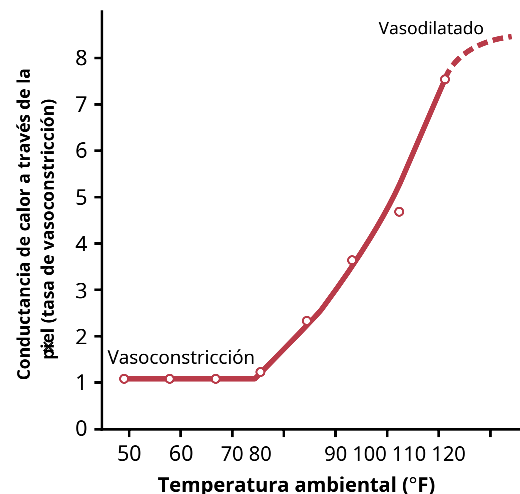


Figura 74-3. Efecto de los cambios en la temperatura ambiental sobre la conductancia del calor desde el núcleo del cuerpo hasta la superficie de la piel (en ° F).
(Modificado de Benzinger TH: Heat and Temperature Fundamentals of Medical Physiology. Nueva York: Dowden, Hutchinson & Ross, 1980.)

20 micrómetros, de 10 a 30 veces la longitud de onda de los rayos de luz. Todos los objetos que no están a la temperatura del cero absoluto irradian tales rayos. El cuerpo humano irradia rayos de calor en todas direcciones. Los rayos de calor también se irradian desde las paredes de las habitaciones y otros objetos hacia el cuerpo. Si la temperatura del cuerpo es mayor que la temperatura del entorno, se irradia una mayor cantidad de calor del cuerpo que el que se irradia al cuerpo.

La pérdida de calor por conducción se produce por contacto directo con un objeto. Como se muestra en **Figura 74-4.**, solo pequeñas cantidades de calor, alrededor del 3%, normalmente se pierden del cuerpo por conducción directa desde la superficie del cuerpo a *objetos sólidos,* como una silla o una cama. Pérdida de calor por*conducción al aire*, sin embargo, representa una proporción considerable de la pérdida de calor del cuerpo (≈15%), incluso en condiciones normales.

El calor es en realidad la energía cinética del movimiento molecular y las moléculas de la piel experimentan continuamente un movimiento vibratorio. Gran parte de la energía de este movimiento se puede transferir al aire si el aire está más frío que la piel, aumentando así la velocidad del movimiento de las moléculas de aire. Una vez que la temperatura del aire adyacente a la piel es igual a la temperatura de la piel, no se produce más pérdida de calor de esta manera porque ahora se conduce una cantidad igual de calor del aire al cuerpo. Por lo tanto, la conducción de calor del cuerpo al aire es autolimitada.*a menos que el aire caliente se aleje de la piel*, por lo que el aire nuevo, sin calentar, entra continuamente en contacto con la piel, un fenómeno llamado *convección de aire*.

La pérdida de calor por convección resulta del movimiento del aire. El calor de la piel es lo primero *conducido* al aire y luego arrastrado por las corrientes de aire de convección.

Casi siempre se produce una pequeña cantidad de convección alrededor del cuerpo debido a la tendencia del aire adyacente a la piel a elevarse a medida que se calienta. Por lo tanto, en una persona desnuda sentada en una habitación cómoda sin movimiento brusco de aire, aproximadamente el 15% de su pérdida total de calor se produce por conducción al aire y luego por convección de aire lejos del cuerpo.

Efecto de enfriamiento del viento. Cuando el cuerpo está expuesto al viento, la capa de aire inmediatamente adyacente a la piel se reemplaza por aire nuevo mucho más rápido de lo normal.

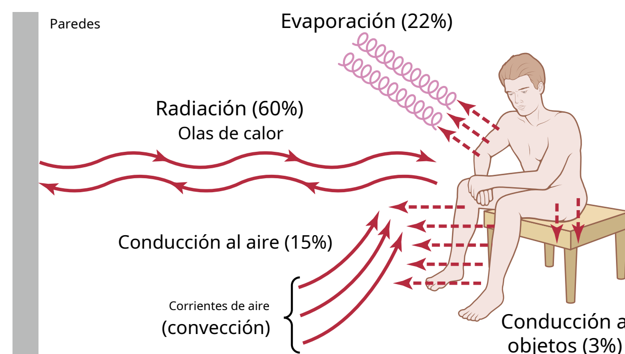


Figura 74-4. Mecanismos de pérdida de calor del cuerpo.

y la pérdida de calor por convección aumenta en consecuencia. El efecto de enfriamiento del viento a bajas velocidades es aproximadamente proporcional al*raíz cuadrada de la velocidad del viento*. Por ejemplo, un viento de 4 millas por hora es aproximadamente el doble de efectivo para enfriar que un viento de 1 milla por hora.

Conducción y convección de calor de una persona suspendida en el agua. El agua tiene un calor específico varios miles de veces mayor que el del aire, por lo que cada unidad de agua adyacente a la piel puede absorber cantidades de calor mucho mayores que las que puede absorber el aire. Además, la conductividad térmica en el agua es muy grande en comparación con la del aire. En consecuencia, es imposible que el cuerpo caliente una fina capa de agua junto al cuerpo para formar una "zona aislante" como ocurre en el aire. Por lo tanto, si la temperatura del agua está por debajo de la temperatura corporal, la tasa de pérdida de calor al agua suele ser muchas veces mayor que la tasa de pérdida de calor al aire.

Evaporación

Cuando el agua se evapora de la superficie del cuerpo, se pierden 0,58 calorías (kilocalorías) de calor por cada gramo de agua que se evapora. Incluso cuando una persona no está sudando, el agua aún se evapora. *insensiblemente* de la piel y los pulmones a una velocidad de aproximadamente 600 a 700 ml / día. Esta evaporación insensible provoca una pérdida continua de calor a un ritmo de 16 a 19 calorías por hora. La evaporación insensible a través de la piel y los pulmones no se puede controlar con el propósito de regular la temperatura porque es el resultado de la difusión continua de moléculas de agua a través de la piel y las superficies respiratorias. Sin embargo, la pérdida de calor por*evaporación del sudor* se puede controlar regulando la tasa de sudoración, que se analiza más adelante en este capítulo.

La evaporación es un mecanismo de enfriamiento necesario a temperaturas del aire muy altas. Siempre que la temperatura de la piel sea mayor que la temperatura del entorno, el calor se puede perder por radiación y conducción. Sin embargo, cuando la temperatura del entorno se vuelve mayor que la de la piel, en lugar de perder calor, el cuerpo gana calor tanto por radiación como por conducción. Bajo estas condiciones,*el único medio por el cual el cuerpo puede deshacerse del calor es por evaporación*.

Por lo tanto, cualquier cosa que evite una evaporación adecuada cuando la temperatura circundante es más alta que la temperatura de la piel hará que aumente la temperatura interna del cuerpo. Este fenómeno ocurre ocasionalmente en seres humanos que nacen con ausencia congénita de glándulas sudoríparas. Estas personas pueden tolerar las temperaturas frías tan bien como las personas normales, pero pueden estresarse severamente y morir de insolación en las zonas tropicales porque, sin el sistema de refrigeración por evaporación, no pueden evitar un aumento de la temperatura corporal cuando la temperatura del aire es mayor que esa. del cuerpo.

La ropa reduce la pérdida de calor por conducción y convección. La ropa atrapa el aire junto a la piel en el tejido de la tela, lo que aumenta el grosor del llamado

zona privada de aire adyacente a la piel y disminuyendo el flujo de corrientes de aire de convección. En consecuencia, la tasa de pérdida de calor del cuerpo por conducción y convección está muy deprimida. Un traje de ropa habitual reduce la tasa de pérdida de calor a aproximadamente la mitad que la del cuerpo desnudo, pero la ropa de tipo ártico puede disminuir esta pérdida de calor a tan solo una sexta parte.

Aproximadamente la mitad del calor transmitido desde la piel a la ropa se irradia a la ropa en lugar de conducirse a través del pequeño espacio intermedio. Por lo tanto, recubrir el interior de la ropa con una fina capa de metal, como plata u oro, que refleja el calor radiante de regreso al cuerpo, hace que las propiedades aislantes de la ropa sean mucho más efectivas que de otra manera. Mediante el uso de esta técnica, la ropa para uso en el Ártico puede reducirse a la mitad de peso.

La eficacia de la ropa para mantener la temperatura corporal se pierde casi por completo cuando la ropa se moja porque la alta conductividad del agua aumenta la velocidad de transmisión de calor a través de la tela 20 veces o más. Por lo tanto, uno de los factores más importantes para proteger el cuerpo contra el frío en las regiones árticas es la extrema precaución para no permitir que la ropa se moje. De hecho, uno debe tener cuidado de no sobrecalentarse, ni siquiera temporalmente, porque sudar en la ropa la hace mucho menos efectiva a partir de entonces como aislante.

La sudoración y su regulación por el sistema nervioso autónomo

La estimulación del área anterior del hipotálamo-preóptico en el cerebro, ya sea eléctricamente o por exceso de calor, provoca sudoración. Los impulsos nerviosos de esta área que causan sudoración se transmiten en las vías autónomas a la médula espinal y luego a través del flujo simpático hacia la piel.

Debe recordarse de la discusión sobre el sistema nervioso autónomo en Capítulo 61 que las glándulas sudoríparas están inervadas por *colinérgico* fibras nerviosas (fibras que secretan acetilcolina pero que corren en los nervios simpáticos junto con las fibras adrenérgicas). Estas glándulas también pueden ser estimuladas hasta cierto punto por la epinefrina o norepinefrina que circula en la sangre, aunque las glándulas en sí mismas no tienen inervación adrenérgica. Este mecanismo es importante durante el ejercicio, cuando estas hormonas son secretadas por la médula suprarrenal y el cuerpo necesita perder cantidades excesivas de calor producido por los músculos activos.

Mecanismo de secreción de sudor. En **Figura 74-5.**, la glándula sudorípara es una estructura tubular que consta de dos partes: (1) una profunda subdérmica *porción enrollada* que segrega el sudor, y (2) un *porción de conducto* que pasa hacia afuera a través de la dermis y la epidermis de la piel. Como ocurre con muchas otras glándulas, la porción secretora de la glándula sudorípara secreta un líquido llamado *secreción primaria* o *secreción precursora*; las concentraciones de componentes en el fluido luego se modifican a medida que el fluido fluye a través del conducto.

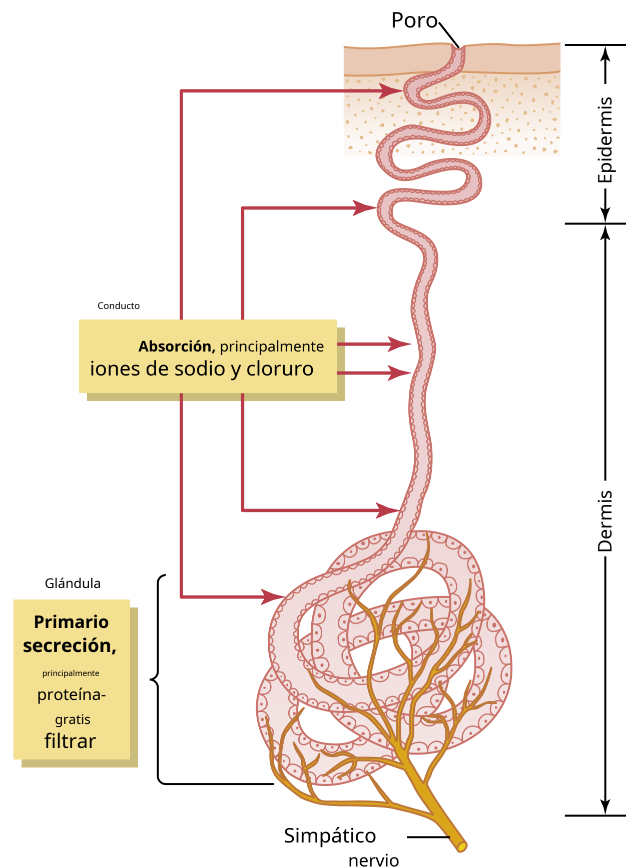


Figura 74-5. Glándula sudorípara inervada por un nervio simpático secretor de acetilcolina. A*secreción primaria libre de proteínas* está formado por la porción glandular, pero la mayoría de los electrolitos se reabsorben en el conducto, dejando una secreción acuosa diluida.

La secreción precursora es un producto secretor activo de las células epiteliales que recubren la porción enrollada de la glándula sudorípara. Las fibras nerviosas simpáticas colinérgicas que terminan en las células glandulares o cerca de ellas provocan la secreción.

La composición de la secreción del precursor es similar a la del plasma, excepto que no contiene proteínas plasmáticas. La concentración de sodio es de aproximadamente 142 mEq / L, y la de cloruro es de aproximadamente 104 mEq / L, con concentraciones mucho más pequeñas de los otros solutos del plasma. A medida que esta solución precursora fluye a través de la porción del conducto de la glándula, se modifica mediante la reabsorción de la mayoría de los iones de sodio y cloruro. El grado de esta reabsorción depende de la tasa de sudoración.

Cuando las glándulas sudoríparas se estimulan solo ligeramente, el líquido precursor pasa lentamente a través del conducto. En este caso, esencialmente todos los iones de sodio y cloruro se reabsorben, y la concentración de cada uno cae a tan solo 5 mEq / L. Este proceso reduce la presión osmótica del fluido del sudor a un nivel tan bajo que la mayor parte del agua también se reabsorbe, lo que concentra la mayoría de los demás componentes. Por lo tanto, a bajas tasas de sudoración, los componentes como la urea, el ácido láctico y los iones de potasio suelen estar muy concentrados.

Por el contrario, cuando las glándulas sudoríparas están fuertemente estimuladas por el sistema nervioso simpático, se forman grandes cantidades de secreción precursora y el conducto puede reabsorber sólo un poco más de la mitad del cloruro de sodio; las concentraciones de iones de sodio y cloruro son entonces (en un*no aclimatado* persona) un máximo de aproximadamente 50 a 60 mEq / L, un poco menos de la mitad de las concentraciones en plasma. Además, el sudor fluye a través de los túbulos glandulares con tanta rapidez que se reabsorbe poca agua. Por lo tanto, la concentración de los otros componentes disueltos del sudor sólo aumenta moderadamente; la urea es aproximadamente el doble que en el plasma, el ácido láctico aproximadamente 4 veces y el potasio aproximadamente 1,2 veces.

Se produce una pérdida significativa de cloruro de sodio en el sudor cuando una persona no está aclimatada al calor. Se produce una pérdida mucho menor de electrolitos, a pesar del aumento de la capacidad de sudoración, una vez que la persona se ha aclimatado.

Aclimatación del mecanismo de sudoración al calor: el papel de la aldosterona. Aunque una persona normal no aclimatada rara vez produce más de aproximadamente 1 litro de sudor por hora, cuando esta persona se expone al clima cálido durante 1 a 6 semanas, comienza a sudar más profusamente, lo que a menudo aumenta la producción máxima de sudor hasta 2 a 3 L / h. La evaporación de tanto sudor puede eliminar el calor del cuerpo a un ritmo*más de 10 veces* la tasa basal normal de producción de calor. Esta mayor eficacia del mecanismo de sudoración se debe a un cambio en las células de las glándulas sudoríparas internas para aumentar su capacidad de sudoración.

También se asocia con la aclimatación una disminución adicional en la concentración de cloruro de sodio en el sudor, lo que permite una conservación progresivamente mejor de la sal corporal. La mayor parte de este efecto es causado por*aumento de la secreción de aldosterona* por las glándulas adrenocorticales, que resulta de una ligera disminución de la concentración de cloruro de sodio en el líquido extracelular y el plasma. Un*no aclimatado* La persona que suda profusamente suele perder de 15 a 30 gramos de sal al día durante los primeros días. Después de 4 a 6 semanas de aclimatación, la pérdida suele ser de 3 a 5 g / día.

Pérdida de calor por jadeo

Muchos animales tienen poca capacidad para perder calor de las superficies de sus cuerpos, por dos razones: (1) las superficies a menudo están cubiertas de pelo y (2) la piel de la mayoría de los animales no está provista de glándulas sudoríparas, lo que evita que la mayoría de la pérdida de calor por evaporación de la piel. Un mecanismo sustituto, el*jadeo* mecanismo, es utilizado por muchos animales como un medio para disipar el calor.

El fenómeno del jadeo es "activado" por los centros termorreguladores del cerebro. Es decir, cuando la sangre se sobrecalienta, el hipotálamo inicia señales neurogénicas para disminuir la temperatura corporal. Una de estas señales inicia el jadeo. El proceso de jadeo real está controlado por un*centro jadeante* que se asocia con el centro respiratorio neumotáxico ubicado en la protuberancia.

Cuando un animal jadea, inhala y exhala rápidamente y, por lo tanto, grandes cantidades de aire nuevo del exterior entran en contacto con las porciones superiores de las vías respiratorias. Este mecanismo enfría la sangre en las vías respiratorias. paso de la mucosa como resultado de la evaporación del agua de las superficies mucosas, especialmente la evaporación de la saliva de la lengua. Sin embargo, el jadeo no aumenta la ventilación alveolar más de lo necesario para un control adecuado de los gases en sangre porque cada respiración es extremadamente superficial; por lo tanto, la mayor parte del aire que ingresa a los alvéolos es aire del espacio muerto, principalmente de la tráquea y no de la atmósfera.

REGULACIÓN DEL CUERPO TEMPERATURA: EL PAPEL DEL HIPOTÁLAMO

Figura 74-6. muestra lo que sucede con la temperatura "central" del cuerpo de una persona desnuda después de unas horas de exposición a *seco* aire en un rango de 30 ° F a 160 ° F. Las dimensiones precisas de esta curva dependen del movimiento del viento del aire, la cantidad de humedad en el aire e incluso la naturaleza del entorno. En general, una persona desnuda en aire seco entre 55 ° F y 130 ° F es capaz de mantener una temperatura corporal normal en algún lugar entre 97 ° F y 100 ° F.

La temperatura del cuerpo está regulada casi en su totalidad por mecanismos de retroalimentación nerviosa, y casi todos estos mecanismos operan a través de *centros reguladores de temperatura* ubicado en el *hipotálamo*. Para que funcionen estos mecanismos de retroalimentación, también debe haber detectores de temperatura para determinar cuándo la temperatura corporal se vuelve demasiado alta o demasiado baja.

PAPEL DEL ÁREA HIPOTALÁMICA-PREÓPTICA ANTERIOR EN LA DETECCIÓN TERMOSTÁTICA DE TEMPERATURA

El área hipotalámico-preóptica anterior contiene un gran número de neuronas sensibles al calor, así como alrededor de un tercio de las neuronas sensibles al frío. Se cree que estas neuronas funcionan como sensores de temperatura para controlar la temperatura corporal. Las neuronas sensibles al calor aumentan su tasa de activación de 2 a 10 veces en respuesta a un aumento de 10 ° C en la temperatura corporal. Las neuronas sensibles al frío, por el contrario, aumentan su velocidad de activación cuando la temperatura corporal desciende.

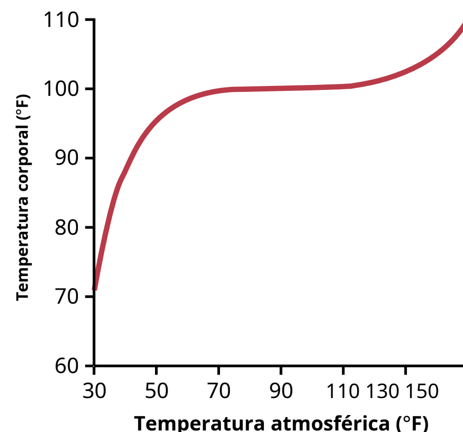


Figura 74-6. Efecto de temperaturas atmosféricas altas y bajas de varias horas de duración, en condiciones secas, sobre la temperatura central interna del cuerpo (en ° F). Tenga en cuenta que la temperatura corporal interna permanece estable, a pesar de los grandes cambios en la temperatura atmosférica.

Cuando se calienta el área preóptica, la piel de todo el cuerpo estalla inmediatamente en un sudor profuso, mientras que los vasos sanguíneos de la piel de todo el cuerpo se dilatan enormemente. Esta respuesta es una reacción inmediata que hace que el cuerpo pierda calor, lo que ayuda a que la temperatura corporal regrese al nivel normal. Además, se inhibe cualquier exceso de producción de calor corporal. Por lo tanto, está claro que el área hipotalámica-preóptica tiene la capacidad de servir como un centro termostático de control de la temperatura corporal.

DETECCIÓN DE TEMPERATURA POR RECEPTORES EN LA PIEL Y TEJIDOS CORPORALES PROFUNDOS

Aunque las señales generadas por los receptores de temperatura del hipotálamo son extremadamente poderosas para controlar la temperatura corporal, los receptores de otras partes del cuerpo desempeñan funciones adicionales en la regulación de la temperatura. Esto es especialmente cierto en el caso de los receptores de temperatura en la piel y en algunos tejidos profundos específicos del cuerpo.

Recuerde de la discusión de los receptores sensoriales en Capítulo 49 que la piel está dotada de ambos *frío* y *calor* receptores. La piel tiene muchos más receptores de frío que de calor; de hecho, 10 veces más en muchas partes de la piel. Por lo tanto, la detección periférica de temperatura se refiere principalmente a la detección de temperaturas frías y frías en lugar de temperaturas cálidas.

Aunque los mecanismos moleculares para detectar cambios de temperatura no se comprenden bien, los estudios experimentales sugieren que la *potencial receptor transitorio familia de canales de cationes,* que se encuentra en las neuronas somatosensoriales y las células epidérmicas, puede mediar la sensación térmica en una amplia gama de temperaturas de la piel.

Cuando la piel se enfría en todo el cuerpo, se invocan efectos reflejos inmediatos y comienzan a aumentar la temperatura del cuerpo de varias maneras: (1) proporcionando un fuerte estímulo para causar escalofríos, con un aumento resultante en la tasa de calor corporal. producción; (2) inhibiendo la sudoración, si esto ya está ocurriendo; y (3) promoviendo la vasoconstricción cutánea para disminuir la pérdida de calor corporal de la piel.

Los receptores de temperatura corporal profunda se encuentran principalmente en el *médula espinal*, en el *vísceras abdominales*, y en o alrededor del *grandes venas* en la parte superior del abdomen y el tórax. Estos receptores profundos funcionan de manera diferente a los receptores de la piel porque están expuestos a la temperatura central del cuerpo en lugar de a la temperatura de la superficie corporal. Sin embargo, al igual que los receptores de temperatura de la piel, detectan principalmente frío en lugar de calor. Es probable que tanto la piel como los receptores corporales profundos estén interesados en prevenir *hipotermia*—Es decir, prevenir la temperatura corporal baja.

HIPOTÁLAMO POSTERIOR INTEGRA SEÑALES SENSORIALES DE TEMPERATURA CENTRALES Y PERIFÉRICAS

Aunque muchas señales sensoriales de temperatura surgen en los receptores periféricos, estas señales contribuyen a que el cuerpo control de la temperatura principalmente a través del hipotálamo. El área del hipotálamo que estimulan se localiza bilateralmente en el hipotálamo posterior aproximadamente al nivel de los cuerpos mamilares. Las señales sensoriales de temperatura del área hipotalámica-preóptica anterior también se transmiten a esta área hipotalámica posterior. Aquí, las señales del área preóptica y las señales de otras partes del cuerpo se combinan e integran para controlar las reacciones del cuerpo que producen y conservan el calor.

MECANISMOS DE EFECTOS NEURONALES QUE DISMINUYEN O AUMENTAN LA TEMPERATURA CORPORAL

Cuando los centros de temperatura hipotalámicos detectan que la temperatura corporal es demasiado alta o demasiado baja, instituyen procedimientos apropiados para disminuir o aumentar la temperatura. El lector probablemente esté familiarizado con la mayoría de estos procedimientos por experiencia personal, pero las características especiales se describen en las siguientes secciones.

Mecanismos para disminuir la temperatura cuando el cuerpo está demasiado caliente

El sistema de control de temperatura utiliza tres mecanismos importantes para reducir el calor corporal cuando la temperatura corporal es demasiado alta:

1. *Vasodilatación de los vasos sanguíneos de la piel.* En casi todas las áreas del cuerpo, los vasos sanguíneos de la piel se dilatan intensamente. Esta dilatación es causada por la inhibición de los centros simpáticos en el hipotálamo posterior que causan vasoconstricción. La vasodilatación completa puede aumentar la tasa de transferencia de calor a la piel hasta ocho veces.
2. *Transpiración.* El efecto del aumento de la temperatura corporal para causar sudoración se demuestra por la curva azul en **Figura 74-7.**, que muestra un fuerte aumento en la tasa de pérdida de calor por evaporación resultante de la sudoración cuando la temperatura central del cuerpo se eleva por encima del nivel crítico de 37,1 ° C (98,8 ° F). Un aumento adicional de 1 ° C en la temperatura corporal provoca sudoración suficiente para eliminar 10 veces la tasa basal de producción de calor corporal.
3. *Disminución de la producción de calor.* Los mecanismos que provocan un exceso de producción de calor, como los escalofríos y la termogénesis química, están fuertemente inhibidos.

Mecanismos que aumentan la temperatura cuando el cuerpo está demasiado frío

Cuando el cuerpo está demasiado frío, el sistema de control de temperatura instituye procedimientos opuestos a aquellos cuando el cuerpo está demasiado caliente:

1. *Vasoconstricción cutánea en todo el cuerpo.* Esta vasoconstricción es causada por la estimulación de los centros simpáticos hipotalámicos posteriores.
2. *Piloerección.* Piloerección significa pelos "erizados". La estimulación simpática hace que el arrector

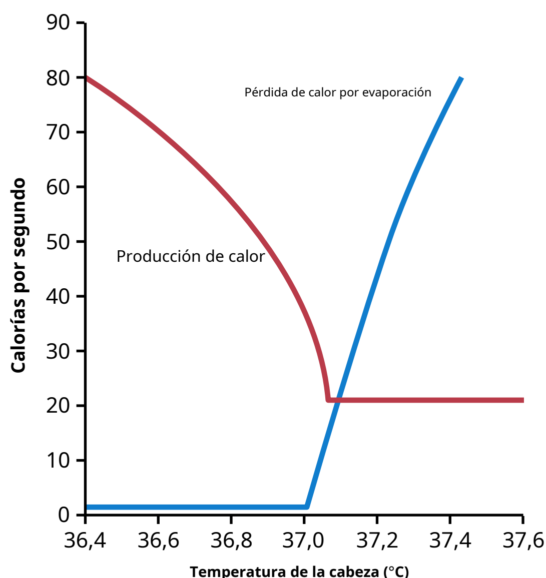


Figura 74-7. Efecto de la temperatura hipotalámica sobre la pérdida de calor por evaporación del cuerpo y sobre la producción de calor causada principalmente por la actividad muscular y los escalofríos (en ° C). Esta figura demuestra el nivel de temperatura extremadamente crítico en el que comienza una mayor pérdida de calor y la producción de calor alcanza un nivel mínimo estable.

músculos pili unidos a los folículos pilosos para contraerse, lo que lleva los pelos a una posición erguida y produce "*la piel de gallina*"En la piel en la base de los pelos. Este mecanismo no es importante en los seres humanos, pero en muchos animales, la proyección vertical de los pelos les permite atrapar una capa gruesa de "aire aislante" junto a la piel, por lo que la transferencia de calor al entorno se deprime enormemente.

3. *Aumento de la termogénesis (producción de calor).* La producción de calor por los sistemas metabólicos aumenta al promover los escalofríos, la excitación simpática de la producción de calor y la secreción de tiroxina. Estos métodos para aumentar el calor requieren una explicación adicional, que se proporciona en las siguientes secciones.

Estimulación hipotalámica de los escalofríos. Ubicada en la porción dorsomedial del hipotálamo posterior cerca de la pared del tercer ventrículo hay un área llamada *centro motor primario para temblar*. Esta área normalmente está inhibida por señales del centro de calor en el área hipotalámica-preóptica anterior, pero es excitada por señales frías de la piel y la médula espinal. Por lo tanto, como lo muestra el aumento repentino en la "producción de calor" (ver la curva roja en**Figura 74-7.**), este centro se activa cuando la temperatura corporal cae incluso una fracción de grado por debajo de un nivel crítico de temperatura. Luego transmite señales que causan escalofríos a través de tractos bilaterales por el tronco encefálico, hacia las columnas laterales de la médula espinal y finalmente a las neuronas motoras anteriores. Estas señales no son rítmicas y no provocan el temblor muscular real. En cambio, aumentan el tono de los músculos esqueléticos de todo el cuerpo al facilitar la actividad de las neuronas motoras anteriores. Cuando el tono se eleva por encima de cierto nivel crítico, comienzan los temblores. Esta reacción probablemente resulta de la oscilación de retroalimentación del mecanismo reflejo de estiramiento del huso muscular, que se analiza en Capítulo 55. *Durante los escalofríos máximos, la producción de calor corporal puede aumentar de cuatro a cinco veces lo normal.*.

Excitación "química" simpática de la producción de calor. Como se señaló en Capítulo 73, un aumento de la estimulación simpática o de la noradrenalina y la epinefrina circulantes en la sangre puede aumentar rápidamente la tasa de metabolismo celular. Este efecto se llama*termogénesis química*, o *termogénesis sin temblores*. Es el resultado, al menos en parte, de la capacidad de la noradrenalina y la epinefrina para*desacoplar* fosforilación oxidativa, que significa que el exceso de alimentos se oxida y, por lo tanto, libera energía en forma de calor, pero no produce la formación de trifosfato de adenosina.

El grado de termogénesis química que ocurre en un animal es casi directamente proporcional a la cantidad de *grasa parda* en los tejidos del animal. Este tipo de grasa contiene una gran cantidad de mitocondrias especiales donde se produce la oxidación desacoplada, como se describe enCapítulo 73. La grasa parda está rica en nervios simpáticos que liberan noradrenalina, que estimula la expresión tisular de *proteína de desacoplamiento mitocondrial 1* (*UCP1,* también llamado *termogenina*) y aumenta la termogénesis. La aclimatación afecta en gran medida la intensidad de la termogénesis química; Algunos animales, como las ratas, que han estado expuestos a un ambiente frío durante varias semanas muestran un aumento del 100% al 500% en la producción de calor cuando se exponen de forma aguda al frío, en contraste con el animal no aclimatado, que responde con un aumento de quizás un tercio. como mucho. Este aumento de la termogénesis también conduce a un aumento correspondiente en la ingesta de alimentos.

En los seres humanos adultos, que casi no tienen grasa parda, es raro que la termogénesis química aumente la tasa de producción de calor más del 10% al 15%. Sin embargo, en los bebés, que*hacer* tienen una pequeña cantidad de grasa parda en su espacio interescapular, la termogénesis química puede aumentar la tasa de producción de calor en un 100%, lo que probablemente sea un factor importante para mantener la temperatura corporal normal en los recién nacidos.

Aumento de la producción de tiroxina como causa a largo plazo del aumento de la producción de calor. El enfriamiento del área hipotalámica-preóptica anterior también aumenta la producción de la hormona neurosecretora. *hormona liberadora de tirotropina* por el hipotálamo. Esta hormona se transporta a través de las venas porta hipotalámicas a la glándula pituitaria anterior, donde estimula la secreción de *hormona estimulante de la tiroides*.

La hormona estimulante de la tiroides estimula a su vez una mayor producción de *tiroxina* por la glándula tiroides, como se explica en Capítulo 77. El aumento de tiroxina activa la proteína desacopladora y aumenta la tasa de metabolismo celular en todo el cuerpo, que es otro mecanismo más de *termogénesis química*. Este aumento en el metabolismo no ocurre de inmediato, pero requiere varias semanas de exposición al frío para hacer que la glándula tiroides se hipertrofie y alcance su nuevo nivel de secreción de tiroxina.

La exposición de los animales al frío extremo durante varias semanas puede hacer que sus glándulas tiroides aumenten de tamaño entre un 20% y un 40%. Sin embargo, los seres humanos rara vez se dejan exponer al mismo grado de frío al que suelen estar sometidos muchos animales. Por tanto, todavía no sabemos, cuantitativamente, qué importancia tiene en el ser humano el mecanismo tiroideo de adaptación al frío.

Las mediciones aisladas han demostrado que las tasas metabólicas aumentan en el personal militar que reside durante varios meses en el Ártico; algunos de los inuit, los pueblos indígenas que habitan las regiones árticas de Alaska, Canadá o Groenlandia, también tienen tasas metabólicas basales anormalmente altas. Además, el efecto estimulante continuo del frío sobre la glándula tiroides puede explicar la incidencia mucho mayor de bocios tiroideos tóxicos en personas que viven en climas fríos que en aquellas que viven en climas cálidos.

"PUNTO DE AJUSTE" PARA EL CONTROL DE TEMPERATURA

En el ejemplo de **Figura 74-7.**, está claro que a una temperatura central del cuerpo crítica de aproximadamente 37,1 ° C (98,8 ° F), se producen cambios drásticos en las tasas tanto de pérdida de calor como de producción de calor. A temperaturas por encima de este nivel, la tasa de pérdida de calor es mayor que la de producción de calor, por lo que la temperatura corporal cae y se acerca al nivel de 37,1 ° C. A temperaturas por debajo de este nivel, la tasa de producción de calor es mayor que la de pérdida de calor, por lo que la temperatura corporal aumenta y nuevamente se acerca al nivel de 37.1 ° C. Este nivel de temperatura crucial se denomina “punto de ajuste” del mecanismo de control de temperatura, es decir, todos los mecanismos de control de temperatura intentan continuamente llevar la temperatura corporal de regreso a este nivel de punto de ajuste.

Ganancia de retroalimentación para el control de la temperatura corporal. Como se discutió en Capítulo 1, la ganancia de retroalimentación es una medida de la efectividad de un sistema de control. En el caso del control de la temperatura corporal, es importante que la temperatura central interna cambie lo menos posible, aunque la temperatura ambiental puede cambiar mucho de un día a otro o incluso de una hora a otra. los*ganancia de retroalimentación*
del sistema de control de temperatura es igual a la relación entre el cambio en la temperatura ambiental y el cambio en la temperatura central del cuerpo menos 1.0 (ver Capítulo 1 para esta fórmula). Los experimentos han demostrado que la temperatura corporal de los seres humanos cambia alrededor de 1 ° C por cada cambio de 25 ° a 30 ° C en la temperatura ambiental. Por lo tanto, la ganancia de retroalimentación del mecanismo total para el control de la temperatura corporal promedia alrededor de 27 (28 / 1.0 - 1.0 = 27), que es una ganancia extremadamente alta para un sistema de control biológico (el sistema de control de la presión arterial del barorreceptor, en comparación, tiene una ganancia de retroalimentación de <2).

La temperatura de la piel puede alterar levemente el punto de ajuste para el control de la temperatura central

El punto de ajuste de la temperatura crítica en el hipotálamo por encima del cual comienza la sudoración y por debajo del cual comienzan los escalofríos está determinado principalmente por el grado de actividad del cuerpo.

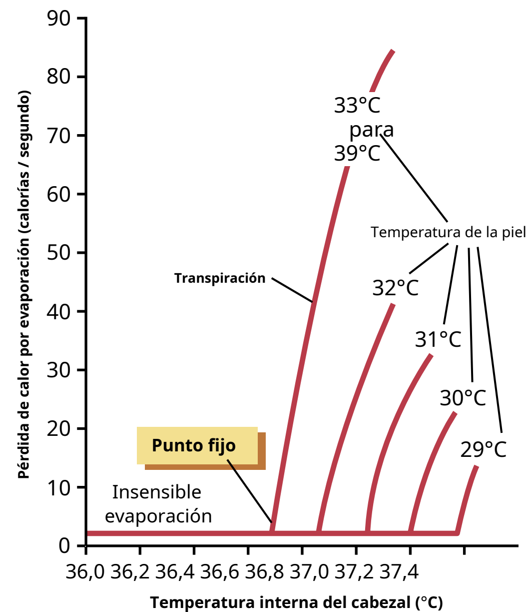


Figura 74-8. Efecto de los cambios en la temperatura interna del cabezal sobre la tasa de pérdida de calor por evaporación del cuerpo (en ° C). Tenga en cuenta que la temperatura de la piel determina el nivel del punto de ajuste en el que comienza la sudoración.*(Cortesía del Dr. TH Benzinger.)*

Receptores de temperatura del calor en el área preóptica hipotalámica anterior. Sin embargo, las señales de temperatura de las áreas periféricas del cuerpo, especialmente de la piel y ciertos tejidos corporales profundos (p. Ej., Médula espinal y vísceras abdominales), también contribuyen levemente a la regulación de la temperatura corporal al alterar el punto de ajuste del centro de control de temperatura hipotalámico. Este efecto se muestra en**Figuras 74-8** y **74-9**.

Figura 74-8. demuestra el efecto de diferentes temperaturas de la piel en el punto de ajuste para la sudoración, mostrando que el punto de ajuste aumenta a medida que disminuye la temperatura de la piel. Por lo tanto, para la persona representada en esta figura, el punto de ajuste hipotalámico aumentó de 36,7 ° C cuando la temperatura de la piel era superior a 33 ° C a un punto de ajuste de 37,4 ° C cuando la temperatura de la piel había bajado a 29 ° C. Por lo tanto, cuando la temperatura de la piel era alta, la sudoración comenzaba a una temperatura hipotalámica más baja que cuando la temperatura de la piel era baja. Uno puede comprender fácilmente el valor de tal sistema porque es importante que se inhiba la sudoración cuando la temperatura de la piel es baja; de lo contrario, el efecto combinado de la baja temperatura de la piel y la sudoración podría provocar una pérdida excesiva de calor corporal.

Un efecto similar ocurre con los escalofríos, como se muestra en **Figura 74-9.**. Es decir, cuando la piel se enfría, lleva los centros hipotalámicos al umbral de escalofríos incluso cuando la temperatura hipotalámica todavía está en el lado caliente de lo normal. Una vez más, se puede comprender el valor del sistema de control porque una temperatura cutánea fría pronto conduciría a una temperatura corporal profundamente deprimida a menos que se aumentara la producción de calor. Por lo tanto, una temperatura cutánea fría en realidad “anticipa” una caída en la temperatura interna del cuerpo y la previene.

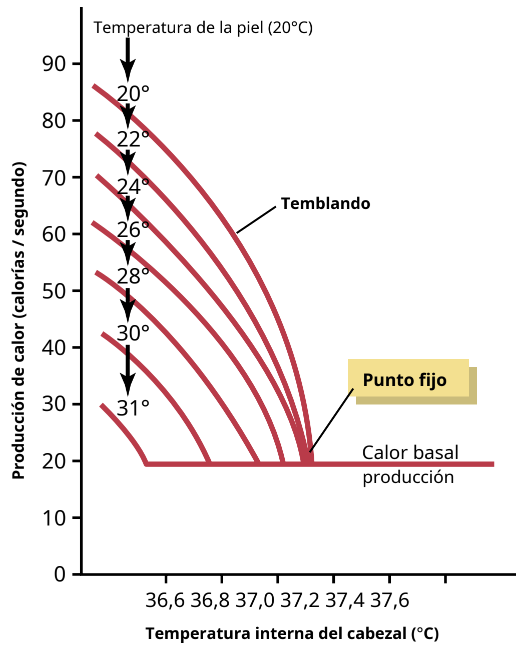


Figura 74-9. Efecto de los cambios en la temperatura interna de la cabeza sobre la tasa de producción de calor del cuerpo (en ° C). Tenga en cuenta que la temperatura de la piel determina el nivel del punto de ajuste en el que comienzan los escalofríos. *(Cortesía del Dr. TH Benzinger.)*

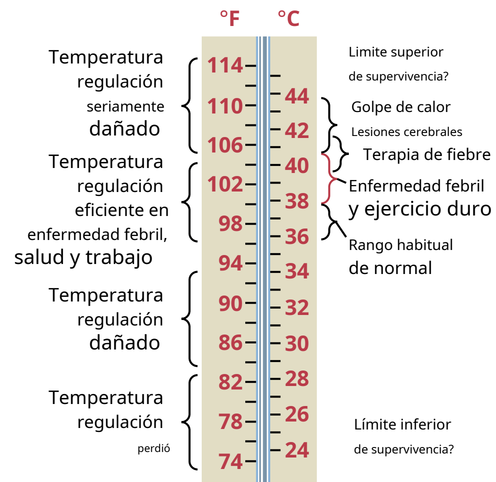


Figura 74-10. Temperaturas corporales en diferentes condiciones. *(Modificado de DuBois EF: Fever. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1948.)*

CONTROL DE COMPORTAMIENTO DE LA TEMPERATURA CORPORAL

Aparte de los mecanismos subconscientes para el control de la temperatura corporal, el cuerpo tiene otro mecanismo de control de la temperatura que es aún más potente:*control conductual de la temperatura*.

Siempre que la temperatura interna del cuerpo se vuelve demasiado alta, las señales de las áreas del cerebro que controlan la temperatura le dan a la persona una sensación psíquica de sobrecalentamiento. Por el contrario, siempre que el cuerpo se enfría demasiado, las señales de la piel y probablemente también de algunos receptores corporales profundos provocan la sensación de malestar por el frío. Por lo tanto, la persona hace los ajustes ambientales apropiados para restablecer la comodidad, como mudarse a una habitación con calefacción o usar ropa bien aislada en climas gélidos. El control conductual de la temperatura es el único mecanismo realmente eficaz para mantener el control del calor corporal en ambientes extremadamente fríos.

Reflejos de la temperatura local de la piel

Cuando una persona coloca un pie debajo de una lámpara caliente y lo deja allí por un corto tiempo, *vasodilatación local* y suave *sudoración local* ocurrir. Por el contrario, colocar el pie en agua fría provoca vasoconstricción local y cese local de la sudoración. Estas reacciones son causadas por los efectos locales de la temperatura directamente en los vasos sanguíneos y también por los reflejos locales del cordón conducidos desde los receptores de la piel a la médula espinal y de regreso a la misma área de la piel y las glándulas sudoríparas. La intensidad de estos efectos locales está, además, controlada por el controlador de temperatura del cerebro central, por lo que su efecto general es proporcional a la señal de control del calor hipotalámico.*veces*
la señal local. Tales reflejos pueden ayudar a prevenir el intercambio de calor excesivo de las partes del cuerpo que se enfrían o se calientan localmente.

La regulación de la temperatura interna del cuerpo se ve afectada por Cortar la médula espinal. Si la médula espinal se corta en el cuello por encima de la salida simpática de la médula, la regulación de la temperatura corporal se vuelve extremadamente deficiente porque el hipotálamo ya no puede controlar el flujo sanguíneo de la piel o el grado de sudoración en cualquier parte del cuerpo. Esto es cierto a pesar de que todavía existen los reflejos de temperatura local que se originan en la piel, la médula espinal y los receptores intraabdominales. Estos reflejos son extremadamente débiles en comparación con el control hipotalámico de la temperatura corporal.

En las personas con esta afección, la temperatura corporal debe regularse principalmente mediante la respuesta psíquica del paciente a las sensaciones de frío y calor en la región de la cabeza, es decir, mediante el control conductual de la ropa y moviéndose a un ambiente cálido o frío apropiado.

ANOMALÍAS DEL CUERPO
REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA

FIEBRE

La fiebre, que significa una temperatura corporal por encima del rango normal normal, puede ser causada por anomalías en el cerebro o por sustancias tóxicas que afectan los centros reguladores de la temperatura. Algunas causas de fiebre (y también de temperaturas corporales por debajo de lo normal) se presentan en**Figura 74-10.**. Incluyen infecciones bacterianas o virales, tumores cerebrales y condiciones ambientales que pueden terminar en un golpe de calor.

Restablecimiento del centro hipotalámico de regulación de la temperatura en enfermedades febriles: efecto de los pirógenos

Muchas proteínas, productos de degradación de proteínas y ciertas otras sustancias, especialmente toxinas de lipopolisacáridos liberadas de las membranas celulares bacterianas, pueden hacer que el punto de ajuste del termostato hipotalámico aumente. Las sustancias que causan este efecto se denominan*pirógenos*.

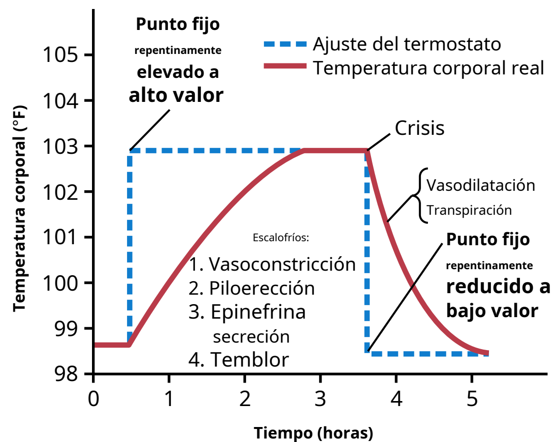


Figura 74-11. Efectos de cambiar el punto de ajuste del controlador de temperatura hipotalámico.

Los pirógenos liberados por bacterias tóxicas o los liberados por tejidos corporales en degeneración causan fiebre durante las condiciones de la enfermedad. Cuando el punto de ajuste del centro de regulación de la temperatura hipotalámica se vuelve más alto de lo normal, todos los mecanismos para elevar la temperatura corporal entran en juego, incluida la conservación del calor y el aumento de la producción de calor. Unas pocas horas después de que se haya aumentado el punto de ajuste, la temperatura corporal también se acerca a este nivel, como se muestra en**Figura 74-11.**.

Mecanismo de acción de los pirógenos en la causa de la fiebre: papel de las citocinas. Los experimentos en animales han demostrado que algunos pirógenos, cuando se inyectan en el hipotálamo, pueden actuar directa e inmediatamente sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura para aumentar su punto de ajuste. Otros pirógenos funcionan indirectamente y pueden requerir varias horas de latencia antes de causar sus efectos. Esto es cierto para muchos de los pirógenos bacterianos, especialmente los*endotoxinas* de bacterias gramnegativas.

Cuando hay bacterias o productos de degradación de bacterias presentes en los tejidos o en la sangre, son *fagocitado por los leucocitos sanguíneos, por los macrófagos tisulares*, y *por linfocitos asesinos granulares*, como se discutió en Capítulo 34. Todas estas células digieren los productos bacterianos y luego liberan citocinas, un grupo diverso de moléculas señalizadoras de péptidos involucradas en las respuestas inmunes innatas y adaptativas. Una de las citocinas más importantes que causa fiebre es*interleucina-1 (IL-1),* también llamado *pirógeno leucocitario* o *pirógeno endógeno*. La IL-1 se libera de los macrófagos a los fluidos corporales y, al llegar al hipotálamo, casi inmediatamente activa los procesos para producir fiebre, a veces aumentando la temperatura corporal en una cantidad notable en solo 8 a 10 minutos.*Tan solo una diez millonésima parte de un gramo de lipopolisacárido de endotoxina* de bacterias, que actúan en conjunto con los leucocitos sanguíneos, los macrófagos tisulares y los linfocitos asesinos, pueden causar fiebre. La cantidad de IL-1 que se forma en respuesta al lipopolisacárido para causar fiebre es solo de unos pocos nanogramos.

Varios experimentos han sugerido que la IL-1 causa fiebre al inducir primero la formación de una de las próstatas. glandinas, principalmente prostaglandina E_2, o una sustancia similar, que actúa en el hipotálamo para provocar la reacción febril. Cuando los fármacos bloquean la formación de prostaglandinas, la fiebre desaparece por completo o al menos se reduce. De hecho, esta puede ser la explicación de la forma en que la aspirina reduce la fiebre porque la aspirina impide la formación de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Los medicamentos como la aspirina que reducen la fiebre se denominan*antipiréticos*.

Fiebre causada por lesiones cerebrales. Cuando un neurocirujano opera en la región del hipotálamo, casi siempre se presenta fiebre intensa; rara vez ocurre el efecto opuesto, la hipotermia, que demuestra tanto la potencia de los mecanismos hipotalámicos para el control de la temperatura corporal como la facilidad con la que las anomalías del hipotálamo pueden alterar el punto de ajuste del control de la temperatura. Otra condición que con frecuencia causa alta temperatura prolongada es la compresión del hipotálamo por un tumor cerebral.

Características de las condiciones febriles

Escalofríos. Cuando el punto de ajuste del centro de control de temperatura hipotalámico cambia repentinamente del nivel normal a más alto de lo normal (como resultado de la destrucción de tejidos, sustancias pirogénicas o deshidratación), la temperatura corporal generalmente tarda varias horas en alcanzar el nuevo ajuste de temperatura. punto.

Figura 74-11. demuestra el efecto de aumentar repentinamente el punto de ajuste de temperatura a un nivel de 103 ° F. Debido a que la temperatura de la sangre ahora es menor que el punto de ajuste del controlador de temperatura hipotalámico, ocurren las respuestas habituales que causan la elevación de la temperatura corporal. Durante este período, la persona experimenta escalofríos y se siente extremadamente fría, aunque su temperatura corporal ya puede estar por encima de lo normal. Además, la piel se enfría debido a la vasoconstricción y la persona tiembla. Los escalofríos pueden continuar hasta que la temperatura corporal alcanza el punto de ajuste hipotalámico de 103 ° F. Entonces la persona ya no experimenta escalofríos, sino que no siente ni frío ni calor. Mientras esté presente el factor que está causando el punto de ajuste más alto del controlador de temperatura hipotalámico, la temperatura corporal se regula más o menos de la manera normal,

Crisis o "Flush". Si se elimina el factor que está causando la temperatura alta, el punto de ajuste del controlador de temperatura hipotalámico se reducirá a un valor más bajo, quizás incluso de regreso al nivel normal, como se muestra en **Figura 74-11.**. En este caso, la temperatura corporal sigue siendo de 103 ° F, pero el hipotálamo está intentando regular la temperatura a 98.6 ° F. Esta situación es análoga al calentamiento excesivo de la zona hipotalámico-preóptica anterior, que provoca sudoración intensa y el desarrollo repentino de piel caliente debido a la vasodilatación en todas partes. Este cambio repentino de eventos en un estado febril se conoce como la "crisis" o, más apropiadamente, el "rubor". En los días previos a la llegada de los antibióticos, la crisis siempre se esperaba con ansiedad porque una vez que esto ocurría, el médico asumía que la temperatura del paciente pronto comenzaría a bajar.

Golpe de calor

El límite superior de temperatura del aire que uno puede soportar depende en gran medida de si el aire está seco o húmedo. Si el aire está seco y fluyen suficientes corrientes de aire de convección para promover la evaporación rápida del cuerpo, una persona puede soportar varias horas de temperatura del aire a 130 ° F. Por el contrario, si el aire está 100% humidificado o si el cuerpo está en agua, la temperatura corporal comienza a subir cada vez que la temperatura ambiental supera los 94 ° F. Si la persona está realizando un trabajo pesado, el*temperatura ambiental* por encima del cual es probable que ocurra un golpe de calor puede ser tan bajo como 85 ° F a 90 ° F.

Cuando la temperatura corporal sube más allá de una temperatura crítica, en el rango de 105 ° F a 108 ° F, *golpe de calor* es probable que se desarrolle. Los síntomas incluyen mareos, malestar abdominal, a veces acompañados de vómitos, a veces delirio y, finalmente, pérdida del conocimiento si la temperatura corporal no disminuye pronto. Estos síntomas a menudo se ven agravados por un grado de*choque circulatorio* provocada por la pérdida excesiva de líquidos y electrolitos en el sudor.

La hiperpirexia también es extremadamente dañina para los tejidos del cuerpo, especialmente el cerebro, y es responsable de muchos de los efectos. De hecho, incluso unos pocos minutos de temperatura corporal muy alta a veces pueden ser fatales. Por esta razón, algunas autoridades recomiendan el tratamiento inmediato del golpe de calor colocando a la persona en un baño de agua fría. Debido a que un baño de agua fría a menudo induce escalofríos incontrolables, con un aumento considerable en la tasa de producción de calor, en algunos casos se puede administrar un relajante muscular. Otros han sugerido que el enfriamiento de la piel con esponja o aerosol junto con soplar aire frío sobre la piel húmeda puede ser más efectivo y más práctico para disminuir rápidamente la temperatura central del cuerpo.

Efectos nocivos de las altas temperaturas. La patologia Los hallazgos calcos en una persona que muere de hiperpirexia son hemorragias locales y degeneración parenquimatosa de células en todo el cuerpo, pero especialmente en el cerebro. Una vez que se destruyen las células neuronales, nunca se pueden reemplazar. Además, el daño al hígado, los riñones y otros órganos a menudo puede ser lo suficientemente grave como para que la falla de uno o más de estos órganos eventualmente cause la muerte, pero a veces no hasta varios días después de que ocurre el golpe de calor.

Aclimatación al calor. Puede ser extremadamente importante aclimatar a las personas al calor extremo. Ejemplos de personas que requieren aclimatación son los soldados de servicio en los trópicos y los mineros que trabajan en las minas de oro de 2 millas de profundidad en Sudáfrica, donde la temperatura se acerca a la temperatura corporal y la humedad se acerca al 100%. Una persona expuesta al calor durante varias horas al día mientras realiza una carga de trabajo razonablemente pesada desarrollará una mayor tolerancia a las condiciones cálidas y húmedas en 1 a 3 semanas.

Entre los cambios fisiológicos más importantes que ocurren durante este proceso de aclimatación se encuentran un aumento de aproximadamente el doble en la tasa máxima de sudoración, un aumento en el volumen plasmático y una disminución de la pérdida de sal en el sudor y la orina a casi ninguna; los dos últimos efectos resultan del aumento de la secreción de aldosterona por las glándulas suprarrenales.

Exposición del cuerpo al frío extremo

A menos que se trate de inmediato, una persona expuesta a agua helada durante 20 a 30 minutos normalmente muere debido a una parada cardíaca o una fibrilación cardíaca. En ese momento, el interno la temperatura corporal habrá bajado a unos 77 ° F. Si se calienta rápidamente mediante la aplicación de calor externo, a menudo se puede salvar la vida de la persona.

Pérdida de regulación de temperatura a bajas temperaturas. Como se señaló en **Figura 74-10.**, una vez que la temperatura corporal ha caído por debajo de los 85 ° F, la capacidad del hipotálamo para regular la temperatura se pierde; se ve muy afectado incluso cuando la temperatura corporal desciende por debajo de los 94 ° F. Parte de la razón de esta disminución de la regulación de la temperatura es que la tasa de producción de calor químico en cada celda se reduce casi al doble por cada disminución de 10 ° F en la temperatura corporal. Además, se desarrolla somnolencia (más tarde seguida de coma), que deprime la actividad de los mecanismos de control del calor del sistema nervioso central y previene los escalofríos.

Congelación. Cuando el cuerpo está expuesto a temperaturas extremadamente bajas, las áreas de la superficie pueden congelarse, lo cual es un fenómeno llamado *congelación*. La congelación ocurre especialmente en los lóbulos de las orejas y en los dedos de las manos y los pies. Si la congelación ha sido suficiente para causar una formación extensa de cristales de hielo en las células, generalmente se produce un daño permanente, como un deterioro circulatorio permanente y daño tisular local. La gangrena a menudo sigue a la descongelación y las áreas congeladas deben extirparse quirúrgicamente.

La vasodilatación inducida por frío es una protección final contra la congelación a temperaturas casi de congelación. Cuando el la temperatura de los tejidos desciende casi al punto de congelación, el músculo liso de la pared vascular se paraliza a causa del frío y se produce una vasodilatación repentina, que a menudo se manifiesta por un enrojecimiento de la piel. Este mecanismo ayuda a prevenir la congelación al suministrar sangre caliente a la piel. Este mecanismo está mucho menos desarrollado en los seres humanos que en la mayoría de los animales que viven en el frío todo el tiempo.

Hipotermia artificial. Es fácil disminuir la temperatura de una persona administrando primero un sedante fuerte para deprimir la reactividad del controlador de temperatura hipotalámico y luego enfriando a la persona con hielo o mantas refrescantes hasta que la temperatura baje. Luego, la temperatura se puede mantener por debajo de los 90 ° F durante varios días a una semana o más mediante el rociado continuo de agua fría o alcohol en el cuerpo. Dicho enfriamiento artificial se ha utilizado durante la cirugía cardíaca para que el corazón pueda detenerse artificialmente durante muchos minutos a la vez. El enfriamiento hasta este punto no causa daño tisular, pero enlentece el corazón y deprime en gran medida el metabolismo celular, de modo que las células del cuerpo pueden sobrevivir de 30 minutos a más de 1 hora sin flujo sanguíneo durante el procedimiento quirúrgico.

Bibliografía

AngillettaMJ Jr, Youngblood JP, Neel LK, VandenBrooks JM: La neurociencia de la termorregulación adaptativa. Neurosci Lett 692: 127, 2019. Betz MJ,

Enerbäck S: Dirigirse a la termogénesis en la grasa parda y el músculo para tratar la obesidad y las enfermedades metabólicas. Nat Rev Endocrinol 14:77, 2018.

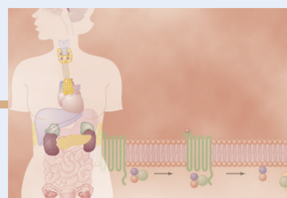
Bendición W, McAllen R, McKinley M: Control de la circulación cutánea por el sistema nervioso central. Compr Physiol 6: 1161, 2016.

Blomqvist A, Engblom D: Mecanismos neurales de la fiebre inducida por inflamación. Neurocientífico 24: 381, 2018.

Chouchani ET, Kazak L, Spiegelman BM: Nuevos avances en termogénesis adaptativa: UCP1 y más. Cell Metab. 29:27, 2019.

Crandall CG, Wilson TE: Respuestas cardiovasculares humanas al estrés por calor pasivo. Compr 5:17, 2015.

Epstein Y, Yanovich R: Golpe de calor. N Engl J Med 380: 2449, 2019.
Evans SS, Repasky EA, Fisher DT: Fiebre y la regulación térmica de la inmunidad: el sistema inmunológico siente el calor. Nat Rev Immunol 15: 335, 2015.
Fernández-Verdejo R, Marlatt KL, Ravussin E, Galgani JE: Contribución del tejido adiposo marrón al metabolismo energético humano. Mol Aspects Med 68:82, 2019.
Filingeri D: Neurofisiología de las sensaciones térmicas de la piel. Compr Physiol 6: 1429, 2016.
Hoffstaetter LJ, Bagriantsev SN, Gracheva EO: TRP: un conjunto de herramientas moleculares para adaptaciones termosensoriales. Arco de Pflugers 470: 745, 2018. Leon LR, Bouchama A: Golpe de calor. Compr Physiol 5: 611, 2015. Madden CJ, Morrison SF: Circuitos del sistema nervioso central que controlan la temperatura corporal. Neurosci Lett 696: 225, 2019.
Roth J, Blatteis CM: Mecanismos de producción de fiebre y lisis: lecciones de la fiebre LPS experimental. Compr Physiol 4: 1563, 2014. Señarís R, Ordás P, Reimúndez A, Viana F: Canales fríos de TRP de mamíferos: impacto en la termorregulación y homeostasis energética. Arco de Pflugers 470: 761, 2018.
Siemens J, Kamm GB: poblaciones celulares y mecanismos termosensores del centro termorregulador hipotalámico. Arco de Pflugers 470: 809, 2018.
Storey KB, Storey JM: fisiología molecular de la tolerancia a la congelación en vertebrados. Physiol Rev 97: 623, 2017.
Tan CL, Knight ZA: Regulación de la temperatura corporal por el sistema nervioso. Neuron 98:31, 2018.



CAPÍTULO 7 5

UN ITXIV

Introducción a la endocrinología

COORDINACIÓN DE FUNCIONES DEL CUERPO POR MENSAJEROS QUÍMICOS

Las múltiples actividades de las células, tejidos y órganos del cuerpo están coordinadas por la interacción de varios tipos de sistemas de mensajeros químicos:

1. *Neurotransmisores* son liberados por los terminales axónicos de las neuronas en las uniones sinápticas y actúan localmente para controlar las funciones de las células nerviosas.
2. *Hormonas endocrinas* son liberados por glándulas o células especializadas en la sangre circulante e influyen en la función de las células diana en otra ubicación del cuerpo.
3. *Hormonas neuroendocrinas* son secretadas por neuronas a la sangre circulante e influyen en la función de las células diana en otra ubicación del cuerpo.
4. *Paracrinos* son secretadas por las células al líquido extracelular y afectan a las células diana vecinas de un tipo diferente.
5. *Autocrines* son secretadas por las células al líquido extracelular y afectan la función de las mismas células que las produjeron.
6. *Citoquinas* son péptidos secretados por las células al líquido extracelular y pueden funcionar como hormonas autocrinas, paracrinas u endocrinas. Ejemplos de citocinas incluyen*interleucinas* y otra *linfocinas* que son secretadas por células auxiliares y actúan sobre otras células del sistema inmunológico (ver Capítulo 35). Hormonas citocinas (p. Ej.,*leptina*) producidos por los adipocitos a veces se denominan *adipoquinas.*

En los siguientes capítulos, analizaremos principalmente los sistemas hormonales endocrino y neuroendocrino, teniendo en cuenta que muchos de los sistemas de mensajeros químicos del cuerpo interactúan entre sí para mantener la homeostasis. Por ejemplo, la médula suprarrenal y la glándula pituitaria secretan sus hormonas principalmente en respuesta a estímulos neurales. Las células neuroendocrinas, ubicadas en el hipotálamo, tienen axones que terminan en la glándula pituitaria posterior y la eminencia media y secretan varias neurohormonas, entre ellas *hormona antidiurética*, *oxitocina,* y *hormonas hipofisiotrópicas,* que controlan la secreción de hormonas de la hipófisis anterior.

los *hormonas endocrinas* son transportados por el sistema circulatorio a las células de todo el cuerpo, incluido el sistema nervioso en algunos casos, donde se unen a los receptores e inician muchas reacciones celulares. Algunas hormonas endocrinas afectan a muchos tipos diferentes de células del cuerpo; por ejemplo,*hormona de crecimiento* de la glándula pituitaria anterior causa crecimiento en la mayor parte del cuerpo, y *tiroxina* de la glándula tiroides aumenta la velocidad de muchas reacciones químicas en casi todas las células del cuerpo.

Otras hormonas afectan principalmente *tejidos diana* porque estos tejidos tienen abundantes receptores para la hormona. Por ejemplo,*hormona adrenocorticotrópica* de la glándula pituitaria anterior estimula específicamente la corteza suprarrenal, lo que hace que secrete hormonas adrenocorticales, y la *hormonas ováricas* tienen sus principales efectos sobre los órganos sexuales femeninos y las características sexuales secundarias del cuerpo femenino.

Figura 75-1. muestra los loci anatómicos de las principales glándulas endocrinas y tejidos endocrinos del cuerpo, excepto la placenta, que es una fuente adicional de hormonas sexuales. **Cuadro 75-1** proporciona una descripción general de los diferentes sistemas hormonales y sus principales acciones.

Los múltiples sistemas hormonales desempeñan un papel clave en la regulación de casi todas las funciones corporales, incluido el metabolismo, el crecimiento y el desarrollo, el equilibrio hídrico y electrolítico, la reproducción y el comportamiento. Por ejemplo, sin la hormona del crecimiento, una persona tendría una estatura muy baja. Sin tiroxina y triyodotironina de la glándula tiroides, casi todas las reacciones químicas del cuerpo se volverían lentas y la persona también se volvería lenta. Sin la insulina del páncreas, las células del cuerpo podrían utilizar pocos carbohidratos de los alimentos para obtener energía. Y sin las hormonas sexuales, el desarrollo sexual y las funciones sexuales estarían ausentes.

ESTRUCTURA QUÍMICA Y SÍNTESIS DE HORMONAS

Existen tres clases generales de hormonas:

1. *Proteínas y polipéptidos,* incluyendo hormonas secretadas por la glándula pituitaria anterior y posterior, el páncreas (insulina y glucagón), la paratiroides

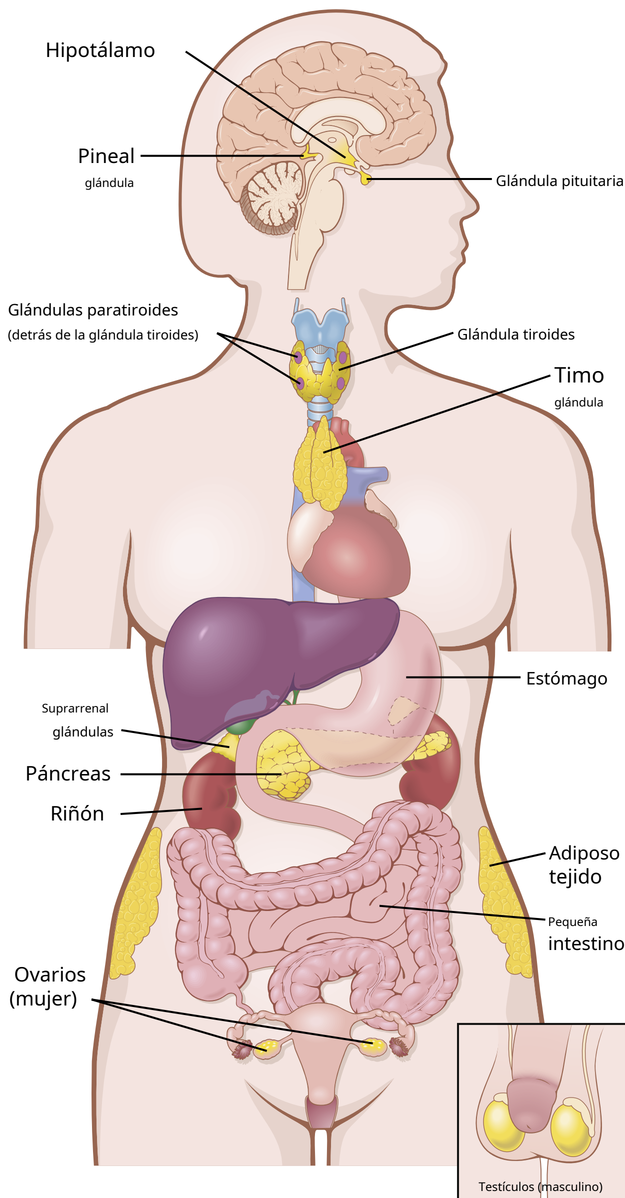


Figura 75-1. Loci anatómicos de las principales glándulas endocrinas y tejidos del cuerpo.

glándula (hormona paratiroidea) y muchos otros (ver **Cuadro 75-1**).

2. *Esteroides* secretada por la corteza suprarrenal (cortisol y aldosterona), los ovarios (estrógeno y progesterona), los testículos (testosterona) y la placenta (estrógeno y progesterona).
3. *Derivados del aminoácido tirosina,* secretada por la tiroides (tiroxina y triyodotironina) y la médula suprarrenal (epinefrina y norepinefrina). No se conocen polisacáridos ni hormonas de ácidos nucleicos.

Las hormonas polipeptídicas y proteicas se almacenan en vesículas secretoras hasta que se necesitan. La mayoría de las hormonas del cuerpo son polipéptidos y proteínas. Estas hormonas varían en tamaño desde péptidos pequeños con tan solo tres aminoácidos (p. ej., hormona liberadora de tirotropina) a proteínas con casi 200 aminoácidos (p. ej., hormona del crecimiento y prolactina). En general, los polipéptidos con 100 o más aminoácidos se denominan*proteínas,* y aquellos con menos de 100 aminoácidos se denominan *péptidos.*

Las hormonas proteicas y peptídicas se sintetizan en el extremo rugoso del retículo endoplásmico de las diferentes células endocrinas, de la misma manera que la mayoría de las demás proteínas (**Figura 75-2.**). Por lo general, se sintetizan primero como proteínas más grandes que no son biológicamente activas.*(preprohormonas)* y se cortan para formar más pequeños *prohormonas* en el retículo endoplásmico. Estas prohormonas luego se transfieren al aparato de Golgi para empaquetarlas en vesículas secretoras. En este proceso, las enzimas de las vesículas rompen las prohormonas para producir hormonas más pequeñas y biológicamente activas y fragmentos inactivos. Las vesículas se almacenan dentro del citoplasma y muchas se unen a la membrana celular hasta que se necesita su secreción. La secreción de las hormonas (así como de los fragmentos inactivos) ocurre cuando las vesículas secretoras se fusionan con la membrana celular y el contenido granular es extruido al líquido intersticial o directamente al torrente sanguíneo por*exocitosis.*

En muchos casos, el estímulo para la exocitosis es el aumento de la concentración de calcio citosólico causado por la despolarización de la membrana plasmática. En otros casos, la estimulación de un receptor de la superficie de la célula endocrina provoca un aumento del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y, posteriormente, la activación de las proteínas quinasas que inician la secreción de la hormona. Las hormonas peptídicas son solubles en agua, lo que les permite ingresar fácilmente al sistema circulatorio, donde son transportadas a sus tejidos objetivo.

Las hormonas esteroides generalmente se sintetizan a partir del colesterol y no se almacenan. Las hormonas esteroides tienen una estructura química similar al colesterol y, en la mayoría de los casos, se sintetizan a partir del colesterol. Son liposolubles y constan de tres anillos de ciclohexilo y un anillo de ciclopentilo combinados en una sola estructura (**Figura 75-3.**). Aunque por lo general hay muy poco almacenamiento de hormonas en las células endocrinas productoras de esteroides, las grandes reservas de ésteres de colesterol en las vacuolas del citoplasma pueden movilizarse rápidamente para la síntesis de esteroides después de un estímulo. Gran parte del colesterol de las células productoras de esteroides proviene del plasma, pero también hay una síntesis de novo de colesterol en las células productoras de esteroides. Debido a que los esteroides son altamente solubles en lípidos, una vez que se sintetizan, simplemente pueden difundirse a través de la membrana celular e ingresar al líquido intersticial y luego a la sangre.

Las hormonas amínicas se derivan de la tirosina. Los dos grupos de hormonas derivadas de la tirosina, la tiroides y las hormonas medulares suprarrenales, están formados por la acción de las enzimas en los compartimentos citoplasmáticos de las células glandulares. Las hormonas tiroideas se sintetizan y almacenan en la glándula tiroides y se incorporan a macromoléculas de la proteína.*tiroglobulina,* que se almacena en folículos grandes dentro de la glándula tiroides. La secreción de hormonas ocurre cuando las aminas se separan de

Cuadro 75-1 Glándulas endocrinas, hormonas y sus funciones y estructura

Glándula / Tejido	Hormonas	Funciones principales	Estructura química
Hipotálamo (Capítulo 76)	Liberador de tirotropina hormona	Estimula la secreción de hormona estimulante de la tiroides y prolactina.	Péptido
	Hormona liberadora de corticotropina	Provoca la liberación de hormona adrenocorticotrópica.	Péptido
	Hormona liberadora de hormona del crecimiento	Provoca la liberación de la hormona del crecimiento.	Péptido
	Hormona inhibidora de la hormona del crecimiento (somatostatina)	Inhibe la liberación de la hormona del crecimiento.	Péptido
	Liberador de gonadotropina hormona	Provoca la liberación de la hormona luteinizante y la hormona estimulante del folículo.	Péptido
	Dopamina o prolactina factor inhibidor	Inhibe la liberación de prolactina	Amina
Pituitaria anterior (Capítulo 76)	Hormona de crecimiento	Estimula la síntesis de proteínas y el crecimiento general de la mayoría de las células y tejidos	Péptido
	Estimulante de la tiroides hormona	Estimula la síntesis y secreción de hormonas tiroideas (tiroxina y triyodotironina)	Péptido
	Adrenocorticotrópico hormona	Estimula la síntesis y secreción de hormonas adrenocorticales (cortisol, andrógenos y aldosterona)	Péptido
	Prolactina	Promueve el desarrollo de los senos femeninos y la secreción de leche	Péptido
	Estimulacion de folículo hormona	Provoca el crecimiento de folículos en los ovarios y la maduración de los espermatozoides en las células de Sertoli de los testículos	Péptido
	Hormona luteinizante	Estimula la síntesis de testosterona en las células de Leydig de los testículos; estimula la ovulación, la formación del cuerpo lúteo y la síntesis de estrógenos y progesterona en los ovarios	Péptido
Pituitaria posterior (Capítulo 76)	Hormona antidiurética (también llamado *vasopresina*)	Aumenta la reabsorción de agua por los riñones y provoca vasoconstricción y aumento de la presión arterial.	Péptido
	Oxitocina	Estimula la expulsión de leche de los senos y las contracciones uterinas.	Péptido
Tiroides (Capítulo 77)	Tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3)	Aumenta las tasas de reacciones químicas en la mayoría de las células, lo que aumenta la tasa metabólica corporal	Amina
	Calcitonina	Promueve la deposición de calcio en los huesos y disminuye la concentración de iones de calcio en el líquido extracelular	Péptido
Corteza suprarrenal (Capítulo 78)	Cortisol	Tiene múltiples funciones metabólicas para controlar el metabolismo de proteínas, carbohidratos y grasas; también tiene efectos antiinflamatorios	Esteroide
	Aldosterona	Aumenta la reabsorción renal de sodio, la secreción de potasio y la secreción de iones de hidrógeno	Esteroide
Médula suprarrenal (Capítulo 61)	Noradrenalina, epinefrina	Mismos efectos que la estimulación simpática	Amina
Páncreas (Capitulo 79)	Insulina (células beta)	Promueve la entrada de glucosa en muchas células y de esta manera controla el metabolismo de los carbohidratos.	Péptido
	Glucagón (células α)	Aumenta la síntesis y liberación de glucosa del hígado a los fluidos corporales.	Péptido
Paratiroides (Capítulo 80)	Hormona paratiroidea	Controla la concentración sérica de iones de calcio aumentando la absorción de calcio por el intestino y los riñones y liberando calcio de los huesos.	Péptido
Testículos (Capítulo 81)	Testosterona	Promueve el desarrollo de la reproducción masculina. sistema y características sexuales secundarias masculinas	Esteroide
Ovarios (Capítulo 82)	Estrógenos	Promueve el crecimiento y desarrollo del sistema reproductivo femenino, los senos femeninos y las características sexuales secundarias femeninas.	Esteroide
	Progesterona	Estimula la secreción de "leche uterina" por las glándulas endometriales uterinas y promueve el desarrollo del aparato secretor de las mamas.	Esteroide

Continuado

Cuadro 75-1 Glándulas endocrinas, hormonas y sus funciones y estructura (continuación)

Glándula / Tejido	Hormonas	Funciones principales	Estructura química
Placenta (Capítulo 83)	Coriónica humana gonadotropina	Promueve el crecimiento y la secreción del cuerpo lúteo de estrógenos y progesterona por el cuerpo lúteo.	Péptido
	Humano somatomamotropina	Probablemente ayude a promover el desarrollo de algunos tejidos fetales, así como de los senos de la madre. Vea las	Péptido
	Estrógenos	acciones de los estrógenos de los ovarios.	Esteroide
	Progesterona	Vea las acciones de la progesterona de los ovarios.	Esteroide
Riñón (Capítulo 26)	Renina	Cataliza la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I (actúa como enzima)	Péptido
	1,25-dihidroxicolecalciferol	Aumenta la absorción intestinal de calcio y la mineralización ósea.	Esteroide
	Eritropoyetina	Aumenta la producción de eritrocitos.	Péptido
Corazón (Capítulo 22)	Péptido Natriurético Atrial	Aumenta la excreción de sodio por los riñones, reduce la presión arterial	Péptido
Estómago (Capítulo 65)	Gastrina	Estimula la secreción de cloruro de hidrógeno por las células parietales.	Péptido
Intestino delgado (Capítulo 65)	Secretina	Estimula las células acinares pancreáticas para que liberen bicarbonato y agua.	Péptido
	Colecistoquinina	Estimula la contracción de la vesícula biliar y la liberación de enzimas pancreáticas.	Péptido
Adipocitos (Capítulo 72)	Leptina	Inhibe el apetito, estimula la termogénesis.	Péptido

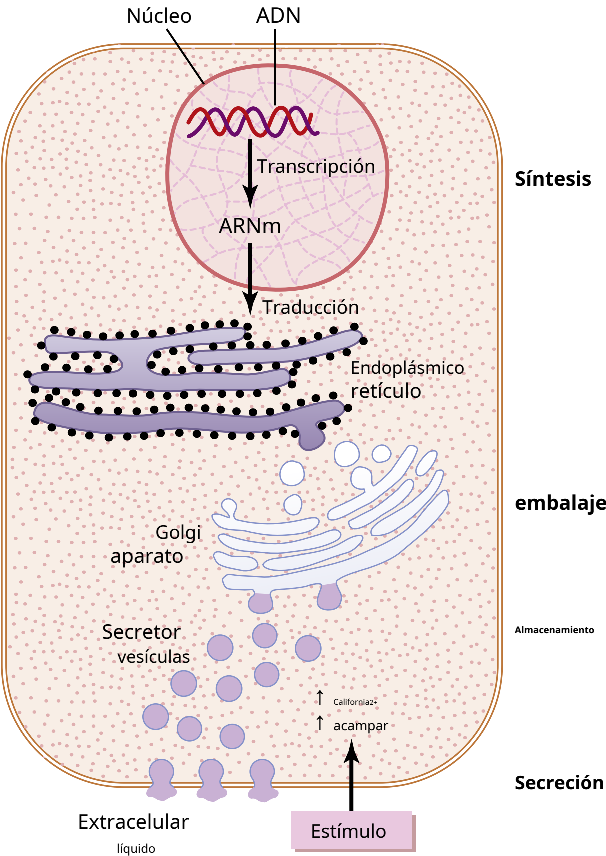


Figura 75-2. Síntesis y secreción de hormonas peptídicas. El estímulo para la secreción de hormonas a menudo implica cambios en el calcio intracelular o cambios en el monofosfato de adenosina cíclico.*(acampar)* en la celda.

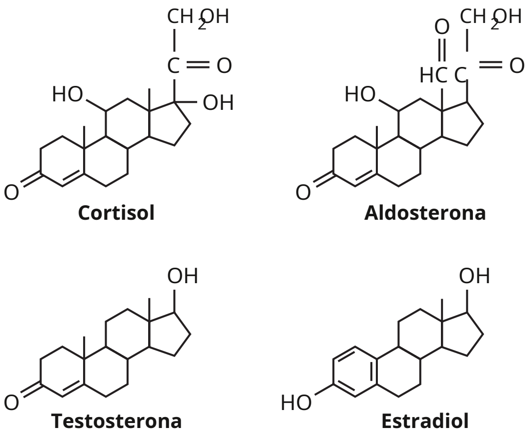


Figura 75-3. Estructuras químicas de varias hormonas esteroides.

tiroglobulina y las hormonas libres se liberan al torrente sanguíneo. Después de ingresar a la sangre, la mayoría de las hormonas tiroideas se combinan con las proteínas plasmáticas, especialmente*globulina transportadora de tiroxina,* que libera lentamente las hormonas a los tejidos diana.

La epinefrina y la norepinefrina se forman en la médula suprarrenal, que normalmente secreta aproximadamente cuatro veces más epinefrina que norepinefrina. Las catecolaminas se absorben en vesículas preformadas y se almacenan hasta su secreción. Al igual que las hormonas proteicas almacenadas en los gránulos secretores, las catecolaminas también se liberan de las células de la médula suprarrenal por exocitosis. Una vez que las catecolaminas ingresan a la circulación, pueden existir en el plasma en forma libre o en conjugación con otras sustancias.

SECRECIÓN HORMONAL, TRANSPORTE Y LIQUIDACIÓN DE LA SANGRE

Secreción hormonal tras un estímulo y duración de la acción de diferentes hormonas. Algunas hormonas, como la noradrenalina y la epinefrina, se secretan segundos después de que se estimula la glándula y pueden desarrollar una acción completa en unos pocos segundos o minutos; las acciones de otras hormonas, como la tiroxina o la hormona del crecimiento, pueden requerir meses para lograr un efecto completo. Por lo tanto, cada una de las diferentes hormonas tiene su propio inicio y duración de acción característicos, cada una diseñada para realizar su función de control específica.

Concentraciones de hormonas en la sangre circulante y tasas de secreción hormonal. Las concentraciones de hormonas necesarias para controlar la mayoría de las funciones metabólicas y endocrinas son increíblemente pequeñas. Sus concentraciones en la sangre varían desde tan solo 1 picogramo (que es una millonésima parte de una millonésima parte de un gramo) en cada mililitro de sangre hasta como máximo unos pocos microgramos (unas pocas millonésimas de gramo) por mililitro de sangre. De manera similar, las tasas de secreción de las diversas hormonas son extremadamente pequeñas, generalmente se miden en microgramos o miligramos por día. Más adelante en este capítulo veremos que existen mecanismos altamente especializados en los tejidos diana que permiten que incluso estas pequeñas cantidades de hormonas ejerzan un control poderoso sobre los sistemas fisiológicos.

CONTROL DE RETROALIMENTACIÓN DE LA SECRECIÓN HORMONAL

La retroalimentación negativa evita la hiperactividad de los sistemas hormonales. Aunque las concentraciones plasmáticas de muchas hormonas fluctúan en respuesta a diversos estímulos que ocurren a lo largo del día, todas las hormonas estudiadas hasta ahora parecen estar estrechamente controladas. En la mayoría de los casos, este control se ejerce a través de*mecanismos de retroalimentación negativa* (descrito en Capítulo 1) que garantizan un nivel adecuado de actividad hormonal en el tejido diana. Después de que un estímulo provoca la liberación de la hormona, las condiciones o productos que resultan de la acción de la hormona tienden a suprimir su liberación posterior. En otras palabras, la hormona (o uno de sus productos) tiene un efecto de retroalimentación negativa para prevenir la secreción excesiva de la hormona o la hiperactividad en el tejido objetivo. La regulación por retroalimentación de las hormonas puede ocurrir en todos los niveles, incluidos los pasos de transcripción y traducción de genes involucrados en la síntesis de hormonas y los pasos involucrados en el procesamiento de hormonas o la liberación de hormonas almacenadas.

En ocasiones, la variable controlada es el grado de actividad del tejido diana en lugar de la síntesis o las tasas de secreción de la hormona. Por lo tanto, solo cuando la actividad del tejido diana se eleva a un nivel apropiado, las señales de retroalimentación a la glándula endocrina se vuelven lo suficientemente poderosas como para ralentizar la síntesis y secreción de la hormona.

Los aumentos de hormonas pueden ocurrir con retroalimentación positiva. En algunos casos, *retroalimentación positiva* ocurre cuando la acción biológica de la hormona provoca una secreción adicional de la hormona. Un ejemplo de retroalimentación positiva es la oleada de*hormona luteinizante* (LH) que se produce como resultado del efecto estimulante del estrógeno en la pituitaria anterior antes de la ovulación. La LH secretada luego actúa sobre los ovarios para estimular la secreción adicional de estrógeno, que a su vez provoca una mayor secreción de LH. Finalmente, la LH alcanza una concentración apropiada y luego se ejerce el típico control de retroalimentación negativa de la secreción hormonal.

Ocurren variaciones cíclicas en la liberación de hormonas. Superpuestas al control de retroalimentación negativa y positiva de la secreción de hormonas, se encuentran las variaciones periódicas en la liberación de hormonas que están influenciadas por los cambios estacionales, las diversas etapas del desarrollo y el envejecimiento, el ciclo diurno (diario) y el sueño. Por ejemplo, la secreción de la hormona del crecimiento aumenta notablemente durante el período inicial del sueño, pero se reduce durante las últimas etapas del sueño. En muchos casos, estas variaciones cíclicas en la secreción de hormonas se deben a cambios en la actividad de las vías neurales involucradas en el control de la liberación de hormonas.

Las oscilaciones de la señalización endocrina son impulsadas, en parte por *relojes circadianos*. Como se discutió enCapítulo 59 (ver **Figura 59-8.**), el núcleo supraquiasmático (SCN) del hipotálamo sirve como un " *Reloj maestro*"Que controla los patrones rítmicos de los relojes biológicos en muchas partes del cuerpo, incluidas las células neuroendocrinas y las glándulas endocrinas. También hay evidencia de*control de reloj local* en tejidos endocrinos periféricos, como la glándula suprarrenal y el páncreas, que presentan cambios cíclicos en su sensibilidad a diversas señales.

Los cambios cíclicos en la capacidad de respuesta de los tejidos y las fluctuaciones en las concentraciones hormonales proporcionan mecanismos importantes para que el cuerpo se anticipe y se adapte a los cambios dramáticos en el estrés y las demandas que ocurren normalmente en el transcurso de un día, que van desde un sueño reparador hasta ingerir comidas y niveles altos de estado mental. y actividad física. Los cambios rítmicos en las hormonas sexuales femeninas que ocurren con un ciclo promedio de 28 días también son esenciales para la reproducción, como se analiza en Capítulo 82.

TRANSPORTE DE HORMONAS EN LA SANGRE

Hormonas solubles en agua (péptidos y catecolaminas) se disuelven en el plasma y se transportan desde sus sitios de síntesis a los tejidos diana, donde se difunden

de los capilares, al líquido intersticial y, en última instancia, a las células diana.

Hormonas esteroides y tiroideas, por el contrario, circulan en la sangre mientras se unen principalmente a las proteínas plasmáticas. Por lo general, menos del 10% de las hormonas esteroides o tiroideas en el plasma se encuentran libres en solución. Por ejemplo, más del 99% de la tiroxina en la sangre se une a las proteínas plasmáticas. Sin embargo, las hormonas unidas a proteínas no pueden difundirse fácilmente a través de los capilares y obtener acceso a sus células diana y, por lo tanto, son biológicamente inactivas hasta que se disocian de las proteínas plasmáticas.

Las cantidades relativamente grandes de hormonas unidas a las proteínas sirven como reservorios, reponiendo la concentración de hormonas libres cuando están unidas a los receptores diana o se pierden de la circulación. La unión de hormonas a proteínas plasmáticas ralentiza enormemente su eliminación del plasma.

"Eliminación" de hormonas de la sangre. Dos factores pueden aumentar o disminuir la concentración de una hormona en la sangre: (1) la tasa de secreción de hormonas en la sangre; (2) la tasa de eliminación de la hormona de la sangre, que se denomina *tasa de aclaramiento metabólico* y generalmente se expresa en términos de la cantidad de mililitros de plasma eliminados de la hormona por minuto. Para calcular esta tasa de aclaramiento, se mide (1) la tasa de desaparición de la hormona del plasma (p. Ej., Nanogramos por minuto) y (2) la concentración plasmática de la hormona (p. Ej., Nanogramos por mililitro de plasma). Luego, la tasa de aclaramiento metabólico se calcula con el uso de la siguiente fórmula:

Tasa de aclaramiento metabólico
= Tasa de desaparición de la hormona del plasma / Concentración de hormona

El procedimiento habitual para realizar esta medición es el siguiente. Una solución purificada de la hormona que se va a medir se etiqueta con una sustancia radiactiva. Luego, la hormona radiactiva se infunde a un ritmo constante en el torrente sanguíneo hasta que la concentración radiactiva en el plasma se estabiliza. En este momento, la tasa de desaparición de la hormona radiactiva del plasma es igual a la tasa a la que se infunde, lo que nos da la tasa de desaparición. Al mismo tiempo, se mide la concentración plasmática de la hormona radiactiva utilizando un procedimiento estándar de recuento radiactivo. Luego, utilizando la fórmula que se acaba de citar, se calcula la tasa de aclaramiento metabólico.

Las hormonas se "eliminan" del plasma de varias formas, incluida (1) la destrucción metabólica por los tejidos, (2) unión con los tejidos, (3) excreción por el hígado a la bilis y (4) excreción por los riñones a la orina. Para ciertas hormonas, una tasa de aclaramiento metabólico disminuida puede causar una concentración excesivamente alta de la hormona en los fluidos corporales circulantes. Por ejemplo, el exceso de hormonas esteroides se acumula cuando el hígado está enferma porque estas hormonas se conjugan principalmente en el hígado y luego se "eliminan" en la bilis.

Las hormonas a veces se degradan en sus células diana mediante procesos enzimáticos que provocan endocitosis del complejo hormona-receptor de la membrana celular; Luego, la hormona se metaboliza en la célula y los receptores generalmente se reciclan de regreso a la membrana celular.

La mayoría de las hormonas peptídicas y las catecolaminas son solubles en agua y circulan libremente en la sangre. Por lo general, las enzimas de la sangre y los tejidos los degradan y los excretan rápidamente los riñones y el hígado, por lo que permanecen en la sangre por poco tiempo. Por ejemplo, la vida media de la angiotensina II que circula en la sangre es de menos de un minuto.

Las hormonas que se unen a las proteínas plasmáticas se eliminan de la sangre a un ritmo mucho más lento y pueden permanecer en la circulación durante varias horas o incluso días. La vida media de los esteroides suprarrenales en la circulación, por ejemplo, varía entre 20 y 100 minutos, mientras que la vida media de las hormonas tiroideas unidas a proteínas puede ser de hasta 1 a 6 días.

MECANISMOS DE ACCION DE LAS HORMONAS

RECEPTORES DE HORMONAS Y SU ACTIVACIÓN

El primer paso de la acción de una hormona es unirse a determinados *receptores* en la celda objetivo. Las células que carecen de receptores para las hormonas no responden. Los receptores de algunas hormonas se encuentran en la membrana de la célula diana, mientras que otros receptores de hormonas se encuentran en el citoplasma o el núcleo. Cuando la hormona se combina con su receptor, esta acción generalmente inicia una cascada de reacciones en la célula, y cada etapa se activa con más fuerza, de modo que incluso pequeñas concentraciones de la hormona pueden tener un gran efecto.

Los receptores de hormonas son proteínas grandes y cada célula que se va a estimular suele tener entre 2000 y 100.000 receptores. Además, cada receptor suele ser muy específico para una sola hormona, lo que determina el tipo de hormona que actuará sobre un tejido en particular. Los tejidos diana que se ven afectados por una hormona son aquellos que contienen sus receptores específicos.

Las ubicaciones de los diferentes tipos de receptores hormonales son generalmente las siguientes:

1. *En o sobre la superficie de la membrana celular.* Los receptores de membrana son específicos principalmente para las hormonas de proteínas, péptidos y catecolaminas.
2. *En el citoplasma celular.* Los receptores primarios de las diferentes hormonas esteroides se encuentran principalmente en el citoplasma.
3. *En el núcleo celular.* Los receptores de las hormonas tiroideas se encuentran en el núcleo y se cree que se encuentran en asociación directa con uno o más de los cromosomas.

El número y la sensibilidad de los receptores hormonales están regulados. El número de receptores en una célula diana generalmente no permanece constante de un día a otro o incluso de un minuto a otro. Las proteínas receptoras a menudo se inactivan o destruyen durante el curso de su función, y en otras ocasiones se reactivan o la célula fabrica otras nuevas. Por ejemplo, el aumento de la concentración de hormonas y el aumento de la unión con sus receptores de células diana a veces hacen que disminuya el número de receptores activos. Esta *regulación a la baja* de los receptores puede ocurrir como resultado de (1) inactivación de algunas de las moléculas receptoras; (2) inactivación de algunas de las moléculas de señalización de proteínas intracelulares; (3) secuestro temporal del receptor al interior de la célula, lejos del sitio de acción de las hormonas que interactúan con los receptores de la membrana celular; (4) destrucción de los receptores por los lisosomas después de que se internalizan; o (5) disminución de la producción de receptores. En cada caso, la regulación a la baja del receptor disminuye la capacidad de respuesta del tejido diana a la hormona.

Algunas hormonas causan *regulación al alza* de receptores y proteínas de señalización intracelular; es decir, la hormona estimulante induce una formación mayor de lo normal de receptor o moléculas de señalización intracelular por parte de la célula diana o una mayor disponibilidad del receptor para la interacción con la hormona. Cuando se produce una regulación positiva, el tejido diana se vuelve progresivamente más sensible a los efectos estimulantes de la hormona.

SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR DESPUÉS DE LA ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR HORMONAL

Casi sin excepción, una hormona afecta sus tejidos diana formando primero un complejo hormona-receptor. La formación de este complejo altera la función del receptor y el receptor activado inicia los efectos hormonales. Para explicar este proceso, démos algunos ejemplos de los diferentes tipos de interacciones.

Receptores vinculados a canales de iones. Prácticamente todas las sustancias neurotransmisoras, como la acetilcolina y la noradrenalina, se combinan con receptores en la membrana postsináptica. Esta combinación casi siempre provoca un cambio en la estructura del receptor, generalmente abriendo o cerrando un canal para uno o más iones. Algunos de estos *receptores ligados a los canales iónicos* abren (o cierran) canales para iones de sodio, otros para iones de potasio, otros para iones de calcio, etc. El movimiento alterado de estos iones a través de los canales provoca los efectos posteriores en las células postsinápticas. Aunque algunas hormonas pueden ejercer algunas de sus acciones mediante la activación de los receptores de los canales iónicos, la mayoría de las hormonas que abren o cierran los canales iónicos lo hacen indirectamente al acoplarse con receptores ligados a proteínas G o ligados a enzimas, como se analiza a continuación.

Receptores hormonales ligados a proteínas G. Muchas hormonas activan receptores que regulan indirectamente la actividad de las proteínas diana (p. Ej., Enzimas o canales iónicos) al acoplarse con grupos de proteínas de la membrana celular llamados *proteínas de unión a trifosfato de guanosina heterotrimérica (GTP) (proteínas G)* (**Figura 75-4.**). Todos los receptores acoplados a proteína G conocidos (~1000) tienen siete segmentos transmembrana que entran y salen de la membrana celular. Algunas partes del receptor que sobresalen hacia el citoplasma celular (especialmente la cola citoplásmica del receptor) están acopladas a proteínas G que incluyen tres partes (es decir, triméricas): las subunidades α, β y γ. Cuando el ligando (hormona) se une a la parte extracelular del receptor, se produce un cambio conformacional en el receptor que activa las proteínas G e induce señales intracelulares que (1) abren o cierran los canales iónicos de la membrana celular, (2) cambian la actividad. de una enzima en el citoplasma de la célula, o (3) activar la transcripción de genes.

Las proteínas G triméricas reciben su nombre por su capacidad para unirse *nucleótidos de guanosina.* En su estado inactivo, las subunidades α, β y γ de las proteínas G forman un complejo que se une *difosfato de guanosina* (GDP) en la subunidad α.

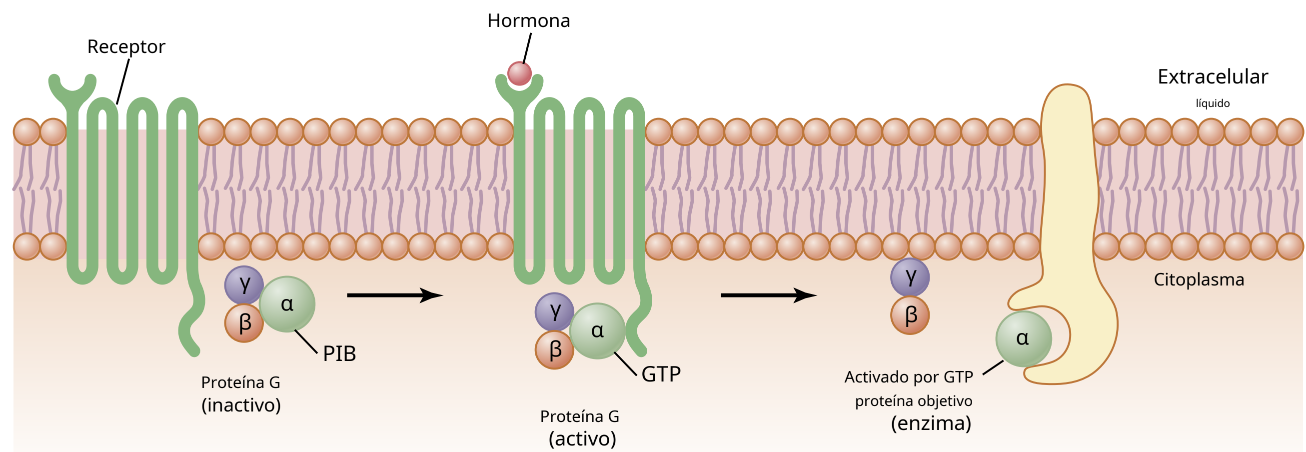


Figura 75-4. Mecanismo de activación de un receptor acoplado a proteína G. Cuando la hormona activa el receptor, el complejo de proteínas α, β y γ G inactivas se asocia con el receptor y se activa, con un intercambio de trifosfato de guanosina *(GTP)* para difosfato de guanosina *(PIB).* Este proceso hace que la subunidad α (a la que se une el GTP) se disocie de las subunidades β y γ de la proteína G e interactúe con las proteínas diana unidas a la membrana (enzimas) que inician las señales intracelulares.

Cuando se activa el receptor, sufre un cambio conformacional que hace que la proteína G trimérica unida a GDP se asocie con la parte citoplásmica del receptor e intercambie GDP por GTP. El desplazamiento de GDP por GTP hace que la subunidad α se disocie del complejo trimérico y se asocie con otras proteínas de señalización intracelular; estas proteínas, a su vez, alteran la actividad de los canales iónicos o enzimas intracelulares como *adenilil ciclasa* o *fosfolipasa C,* que alteran la función celular.

El evento de señalización finaliza cuando se elimina la hormona y la subunidad α se inactiva convirtiendo su GTP unido en GDP; luego, la subunidad α se combina una vez más con las subunidades β y γ para formar una proteína G trimérica inactiva unida a la membrana. Los detalles adicionales de la señalización de la proteína G se discuten en Capítulo 46 y se muestra en **Figura 46-7.**.

Algunas hormonas se acoplan a *proteínas G inhibidoras* (denotado como G_I proteínas), mientras que otras se acoplan a *proteínas G estimulantes* (denotado como G_S proteínas). Por tanto, dependiendo del acoplamiento de un receptor hormonal a un proteína G inhibitoria o estimulante, una hormona puede aumentar o disminuir la actividad de las enzimas intracelulares. Este complejo sistema de proteínas G de la membrana celular proporciona una amplia gama de posibles respuestas celulares a diferentes hormonas en los diversos tejidos diana del cuerpo.

Receptores hormonales ligados a enzimas. Algunos receptores, cuando se activan, funcionan directamente como enzimas o están estrechamente asociados con las enzimas que activan. Estas *receptores ligados a enzimas* son proteínas que atraviesan la membrana sólo una vez, en contraste con los receptores acoplados a proteínas G de siete transmembranas. Los receptores ligados a enzimas tienen su sitio de unión a hormonas en el exterior de la membrana celular y su sitio catalítico o de unión a enzimas en el interior. Cuando la hormona se une a la parte extracelular del receptor, una enzima que se encuentra inmediatamente dentro de la membrana celular se activa (u ocasionalmente se inactiva). Aunque muchos receptores ligados a enzimas tienen actividad enzimática intrínseca, otros dependen de enzimas que están estrechamente asociadas con el receptor para producir cambios en la función celular.

Cuadro 75-2 enumera algunos de los muchos factores de crecimiento de péptidos, citocinas y hormonas que utilizan el receptor ligado a enzimas *tirosina quinasas* para señalización celular. Un ejemplo de un receptor ligado a enzimas es el *receptor de leptina* (**Figura 75-5.**). La leptina es una hormona secretada por las células grasas y tiene muchos efectos fisiológicos, pero es especialmente importante para regular el apetito y el equilibrio energético, como se analiza en Capítulo 72. El receptor de leptina es miembro de una gran familia de *receptores de citoquinas* que no contienen por sí mismos actividad enzimática, pero señalizan a través de enzimas asociadas. En el caso del receptor de leptina, una de las vías de señalización ocurre a través de una tirosina quinasa del *Janus quinasa* (JAK) familia, *JAK2.* El receptor de leptina existe como un dímero (es decir, en dos partes) y la unión de la leptina a la parte extracelular del receptor altera su conformación, lo que permite la fosforilación y activación de las moléculas JAK2 asociadas intracelulares. Las moléculas de JAK2 activadas fosforilan otros residuos de tirosina dentro del complejo receptor de leptina-JAK2 para mediar la señalización intracelular. Las señales intracelulares incluyen la fosforilación de *transductor de señal y activador de la transcripción* (STAT), que activa la transcripción por los genes diana de la leptina para iniciar la síntesis de proteínas. La fosforilación de JAK2 también conduce a la activación de otras vías enzimáticas intracelulares como *proteína quinasas activadas por mitógenos* (MAPK) y *fosfatidilinositol 3-quinasa* (PI3K). Algunos de los efectos de la leptina ocurren rápidamente como resultado de la activación de estas enzimas intracelulares, mientras que otras acciones ocurren más lentamente y requieren la síntesis de nuevas proteínas.

Otro ejemplo, uno ampliamente utilizado en el control hormonal de la función celular, es que la hormona se une con un

Cuadro 75-2 Hormonas que utilizan la señalización del receptor tirosina quinasa

Factor de crecimiento de fibroblastos
Hormona de crecimiento
Factor de crecimiento de hepatocitos
Insulina
Factor de crecimiento similar a la insulina-1
Leptina
Prolactina
Factor de crecimiento vascular endotelial

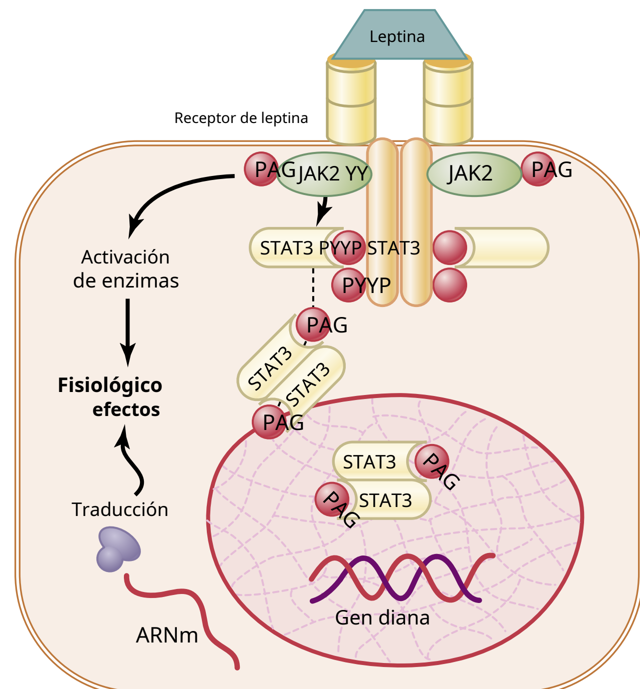


Figura 75-5. Un receptor ligado a enzimas: el receptor de leptina. El receptor existe como un homodímero (dos partes idénticas) y la leptina se une a la parte extracelular del receptor, provocando la fosforilación.*(PAG)* y activación de la janus quinasa 2 asociada intracelular *(JAK2).* Este mecanismo provoca la fosforilación del transductor de señal y el activador de la transcripción.*(STAT)* proteínas, que luego activa la transcripción de genes diana y la síntesis de proteínas. La fosforilación de JAK2 también activa varios otros sistemas enzimáticos que median algunos de los efectos más rápidos de la leptina. Y, sitios específicos de fosforilación de tirosina.

receptor transmembrana especial, que luego se convierte en la enzima activada *adenilil ciclasa* al final que sobresale hacia el interior de la celda. Esta ciclasa cataliza la formación de AMPc, que tiene una multitud de efectos dentro de la célula para controlar la actividad celular, como se analiza más adelante. AMPc se llama *segundo mensajero* porque no es la propia hormona la que instituye directamente los cambios intracelulares; en cambio, el cAMP sirve como un segundo mensajero para causar estos efectos.

Para algunas hormonas peptídicas, como el péptido natriurético auricular, *monofosfato de guanosina cíclico*, que es solo ligeramente diferente de cAMP, sirve de manera similar como segundo mensajero.

Receptores hormonales intracelulares y activación de genes. Varias hormonas, incluidas las hormonas esteroides suprarrenales y gonadales, las hormonas tiroideas, las hormonas retinoides y la vitamina D, se unen a los receptores de proteínas dentro de la célula en lugar de en la membrana celular. Debido a que estas hormonas son liposolubles, atraviesan fácilmente la membrana celular e interactúan con receptores en el citoplasma o núcleo. El complejo hormona-receptor activado se une luego a una secuencia reguladora (promotora) específica del ADN llamada *elemento de respuesta hormonal,* y de esta manera activa o reprime la transcripción de genes específicos y la formación de ARN mensajero (ARNm;
Figura 75-6.). Por lo tanto, minutos, horas o incluso días después de que la hormona ha entrado en la célula, las proteínas recién formadas aparecen en la célula y se convierten en las controladoras de funciones celulares nuevas o alteradas.

Muchos tejidos diferentes tienen receptores hormonales intracelulares idénticos, pero los genes que los receptores regulan son diferentes en los distintos tejidos. Un receptor intracelular puede activar una respuesta génica solo si está presente la combinación apropiada de proteínas reguladoras de genes, y muchas de estas proteínas reguladoras son específicas de tejido.*Así, las respuestas de diferentes tejidos a una hormona están determinadas no solo por la especificidad de los receptores sino también por la expresión de genes que regula el receptor.*.

MECANISMOS DEL SEGUNDO MENSAJERO PARA MEDIAR FUNCIONES HORMONALES INTRACELULARES

Hemos señalado anteriormente que una forma en que las hormonas ejercen acciones intracelulares es estimular la formación del segundo mensajero cAMP dentro de la membrana celular. A continuación, el cAMP provoca efectos intracelulares posteriores de la hormona. Por tanto, el único efecto directo que tiene la hormona en la célula es activar un solo tipo de receptor de membrana. El segundo mensajero hace el resto.

El cAMP no es el único segundo mensajero utilizado por las diferentes hormonas. Otros dos especialmente importantes son (1) iones de calcio y asociados*calmodulina* y (2) productos de la degradación de fosfolípidos de membrana. En algunos casos, una hormona puede estimular más de un segundo sistema mensajero en el mismo tejido diana.

Segundo sistema mensajero de adenilil ciclasa-cAMP

Cuadro 75-3 muestra algunas de las muchas hormonas que utilizan el mecanismo de adenilil ciclasa-cAMP para estimular sus tejidos diana, y **Figura 75-7.** muestra el sistema de segundo mensajero de adenilil ciclasa-cAMP. Encuadernación del

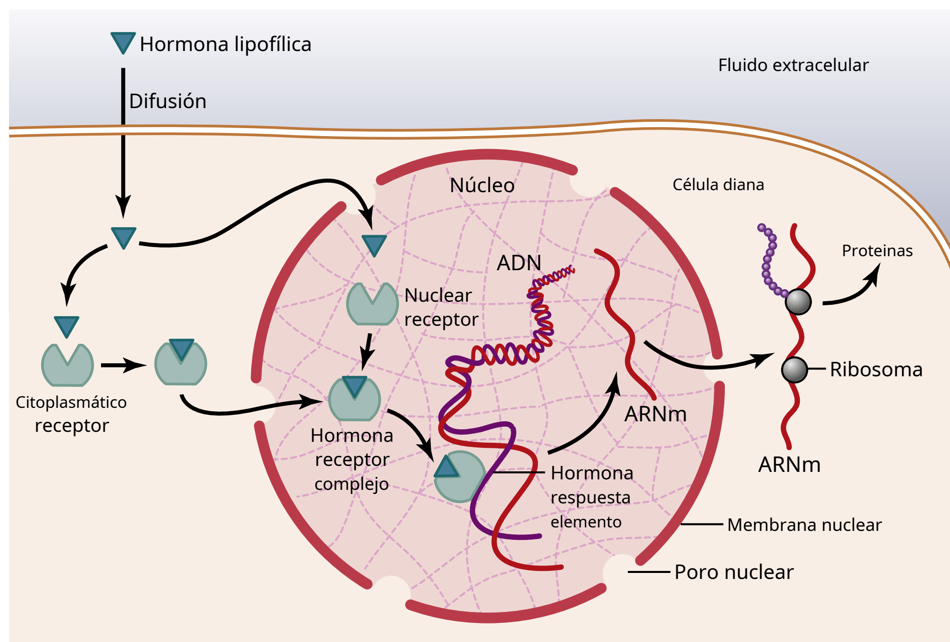


Figura 75-6. Mecanismos de interacción de hormonas lipofílicas, como los esteroides, con receptores intracelulares en las células diana. Después de que la hormona se une al receptor en el citoplasma o en el núcleo, el complejo hormona-receptor se une al elemento de respuesta hormonal (promotor) en el ADN. Esta acción activa o inhibe la transcripción de genes, la formación de ARN mensajero*(ARNm)*y síntesis de proteínas.

Cuadro 75-3 Hormonas que utilizan la adenilil ciclasa
Segundo sistema de mensajería cAMP

Hormona adrenocorticotrópica (ACTH) Angiotensina II (células epiteliales) Calcitonina Catecolaminas (receptores beta) Hormona liberadora de corticotropina (CRH) Hormona estimulante del folículo (FSH) Glucagón Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) Gonadotropina coriónica humana (hCG) Hormona luteinizante (LH) Secretina de hormona paratiroidea (PTH) Somatostatina Hormona estimulante de la tiroides (TSH) Vasopresina (V_2 receptor, células epiteliales)

AMPc, monofosfato de adenosina cíclico.

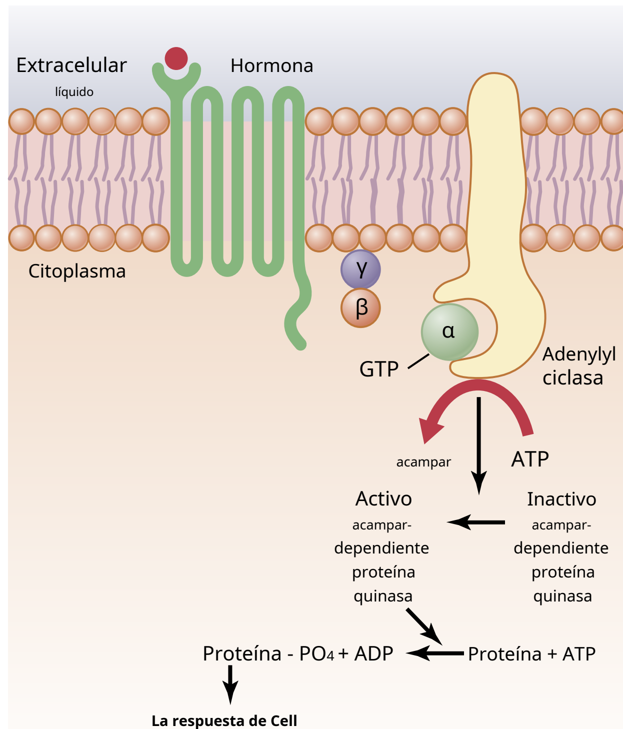


Figura 75-7. El monofosfato de adenosina cíclico *(acampar)* mecanismo por el cual muchas hormonas ejercen su control de la función celular. ADP Difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; GTP, trifosfato de guanosina.

hormonas con el receptor permite el acoplamiento del receptor a un *Proteína G.* Si la proteína G estimula el adenililo ciclasa-cAMP sistema, se llama un *GRAMO$_s$ proteína,* que denota una proteína G estimulante. Estimulación de la adenilil ciclasa, una enzima unida a la membrana, por el G_s proteína luego cataliza la conversión de una pequeña cantidad de citoplasma *trifosfato de adenosina* en cAMP dentro de la celda. Esto luego activa*proteína quinasa dependiente de AMPc,* que fosforila proteínas celulares específicas, desencadenando reacciones bioquímicas que finalmente conducen a la respuesta de la célula a la hormona.

Cuadro 75-4 Hormonas que utilizan el segundo sistema de mensajería de fosfolipasa C

Angiotensina II (músculo liso vascular) Catecolaminas (receptores α) Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) Hormona paratiroidea (PTH) Oxitocina Hormona liberadora de tirotropina (TRH) Vasopresina (V_1 receptor, músculo liso vascular)

Una vez que se forma cAMP dentro de la célula, generalmente activa un *cascada de enzimas.* Es decir, primero se activa una enzima, que activa una segunda enzima, que activa una tercera, y así sucesivamente. La importancia de este mecanismo es que solo unas pocas moléculas de adenilil ciclasa activada inmediatamente dentro de la membrana celular pueden hacer que se activen muchas más moléculas de la siguiente enzima, lo que puede hacer que se activen aún más moléculas de la tercera enzima, y así sucesivamente. . De esta manera, incluso la más mínima cantidad de hormona que actúa sobre la superficie celular puede iniciar una poderosa fuerza de activación en cascada para toda la célula.

Si la unión de la hormona a sus receptores está acoplada a una proteína G inhibitoria (denotada *GRAMO$_I$* proteína), la adenilil ciclasa se inhibirá, reduciendo la formación de cAMP y finalmente conduce a una acción inhibidora en la célula. Por tanto, dependiendo del acoplamiento del receptor hormonal a una proteína G inhibidora o estimulante, una hormona puede aumentar o disminuir la concentración de AMPc y la fosforilación de proteínas clave dentro de la célula.

La acción específica que ocurre en respuesta a aumentos o disminuciones de AMPc en cada tipo de célula diana depende de la naturaleza de la maquinaria intracelular; algunas células tienen un conjunto de enzimas y otras células tienen otras enzimas. Por lo tanto, se desencadenan diferentes funciones en diferentes células diana, como iniciar la síntesis de sustancias químicas intracelulares específicas, provocar la contracción o relajación muscular, iniciar la secreción por parte de las células y alterar la permeabilidad celular.

Por tanto, una célula tiroidea estimulada por AMPc forma las hormonas metabólicas tiroxina y triyodotironina, mientras que el mismo AMPc en una célula adrenocortical provoca la secreción de hormonas esteroides adrenocorticales. En algunas células epiteliales de los túbulos colectores y distales del riñón, el cAMP aumenta su permeabilidad al agua.

Segundo sistema mensajero de fosfolípidos de membrana celular

Algunas hormonas activan los receptores transmembrana que activan la enzima. *fosfolipasa C* unido a las proyecciones interiores de los receptores (**Cuadro 75-4**). Esta enzima cataliza la descomposición de algunos fosfolípidos en la membrana celular, especialmente*fosfatidilinositol bi-fosfato* (PEPITA$_2$), en dos productos de segundo mensajero diferentes: *trifosfato de inositol* (IP_3) y *diacilglicerol* (TROZO DE CUERO). La IP_3 moviliza los iones de calcio de las mitocondrias y el retículo endoplásmico, y los iones de calcio

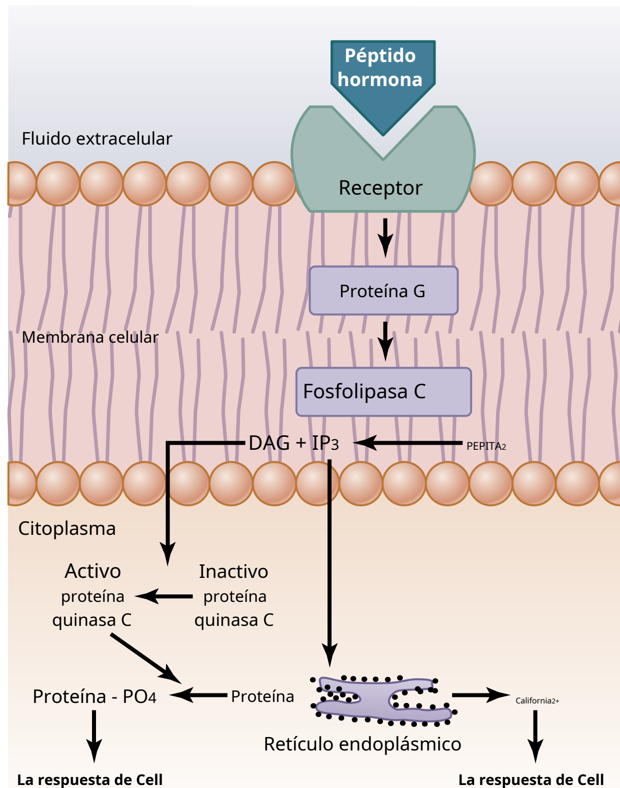


Figura 75-8. El sistema de segundo mensajero fosfolípido de la membrana celular mediante el cual algunas hormonas ejercen su control de la función celular. DAG, diacilglicerol; IP_3, trifosfato de inositol; $PEPITA_2$, bifosfato de fosfatidilinositol.

luego tienen sus propios efectos de segundo mensajero, como la contracción del músculo liso y cambios en la secreción celular.

DAG, el otro segundo mensajero lipídico, activa la enzima *proteína quinasa C*, que luego fosforila una gran cantidad de proteínas, lo que lleva a la respuesta de la célula (**Figura 75-8.**). Además de estos efectos, la porción lipídica de DAG es*ácido araquidónico,* que es el precursor de la *prostaglandinas* y otras hormonas locales que provocan múltiples efectos en los tejidos de todo el cuerpo.

Segundo sistema mensajero calcio-calcodulina

Otro segundo sistema mensajero opera en respuesta a la entrada de calcio en las células. La entrada de calcio puede iniciarse por (1) cambios en el potencial de membrana que abren los canales de calcio o (2) una hormona que interactúa con los receptores de membrana que abren los canales de calcio.

Al entrar en una célula, los iones de calcio se unen a la proteína. *calmodulina.* Esta proteína tiene cuatro sitios de calcio, y cuando tres o cuatro de estos sitios se unen al calcio, la calmodulina cambia de forma e inicia múltiples efectos dentro de la célula, incluida la activación o inhibición de las proteína quinasas. La activación de las proteínas quinasas dependientes de calmodulina provoca, a través de la fosforilación, activación o inhibición de las proteínas implicadas en la respuesta celular a la hormona. Por ejemplo, una función específica de la calmodulina es activar*cinasa de cadena ligera de miosina,* que actúa directamente sobre la miosina del músculo liso para provocar la contracción del músculo liso (ver **Figura 8-3**).

La concentración normal de iones de calcio en la mayoría de las células del cuerpo es de 10^{-8} a 10^{-7}mol / L, que no es suficiente para activar el sistema de calmodulina. Sin embargo, cuando la concentración de iones de calcio aumenta a 10^{-6} a 10^{-5} mol / L, se produce una unión suficiente para provocar todas las acciones intracelulares de la calmodulina. Esta es casi exactamente la misma cantidad de cambio de iones de calcio en el músculo esquelético que se requiere para activar la troponina C, que causa la contracción del músculo esquelético, como se explica enCapítulo 7. Es interesante que la troponina C es similar a la calmodulina tanto en función como en estructura proteica.

HORMONAS QUE ACTÚAN PRINCIPALMENTE SOBRE LA MAQUINARIA GENÉTICA DE LA CÉLULA

Las hormonas esteroides aumentan la síntesis de proteínas

Otro medio por el cual actúan las hormonas, especialmente las hormonas esteroides, es provocar la síntesis de proteínas en las células diana. Estas proteínas luego funcionan como enzimas, proteínas de transporte o proteínas estructurales, que a su vez proporcionan otras funciones de las células.

La secuencia de eventos en la función de los esteroides es esencialmente la siguiente (ver **Figura 75-6.**):

1. La hormona esteroide se difunde a través de la membrana celular y entra en el citoplasma de la célula, donde se une con un *proteína receptora.*
2. Luego, la proteína receptora combinada con la hormona se difunde o se transporta al núcleo.
3. La combinación se une en puntos específicos de las hebras de ADN de los cromosomas, lo que activa el proceso de transcripción de genes específicos para formar ARNm.
4. El ARNm se difunde en el citoplasma, donde promueve el proceso de traducción en los ribosomas para formar nuevas proteínas.

Para dar un ejemplo, *aldosterona,* una de las hormonas secretadas por la corteza suprarrenal, ingresa al citoplasma de las células tubulares renales, que contienen una proteína receptora específica a menudo llamada *receptor de mineralocorticoides*. Por lo tanto, en estas celdas se produce la secuencia de eventos antes citada. Después de aproximadamente 45 minutos, las proteínas comienzan a aparecer en las células de los túbulos renales y promueven la reabsorción de sodio de los túbulos y la secreción de potasio hacia los túbulos. Por tanto, la acción completa de la hormona esteroide se retrasa de forma característica durante al menos 45 minutos, hasta varias horas o incluso días. Esta acción contrasta notablemente con las acciones rápidas de algunas de las hormonas derivadas de péptidos y aminoácidos, como la vasopresina y la noradrenalina.

Las hormonas tiroideas aumentan la transcripción genética en el núcleo celular

Las hormonas tiroideas *tiroxina* y *triyodotironina* causan un aumento de la transcripción por genes específicos en el núcleo. Para

Para lograr este aumento de la transcripción, estas hormonas se unen primero directamente con las proteínas receptoras en el núcleo, como se analiza con más detalle en Capítulo 77 (ver **Figura 77-5.**); estos receptores son *factores de transcripción activados* localizados dentro del complejo cromosómico, y controlan la función de los promotores de genes, como se explica en Capítulo 3. Las siguientes dos características de la función de la hormona tiroidea en el núcleo son importantes:

1. Activan los mecanismos genéticos para sintetizar muchos tipos de proteínas intracelulares, probablemente 100 o más. Muchas de estas proteínas intracelulares son enzimas que promueven una mayor actividad metabólica intracelular en prácticamente todas las células del cuerpo.
2. Una vez unidas a los receptores intranucleares, las hormonas tiroideas pueden continuar expresando sus funciones de control durante días o incluso semanas.

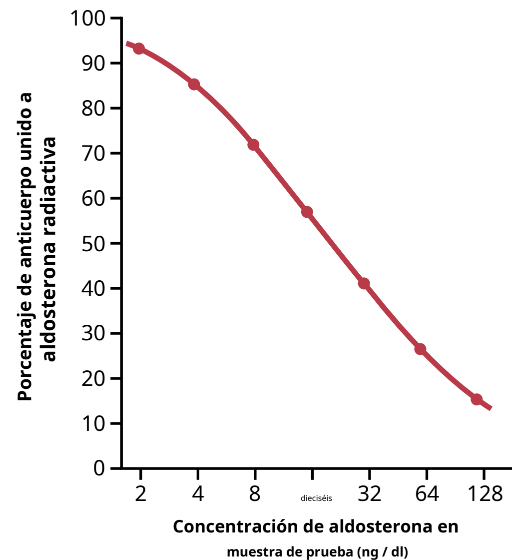


Figura 75-9. Curva estándar para radioinmunoensayo de aldosterona. *(Cortesía del Dr. Manis Smith.)*

Medición de concentraciones hormonales en sangre.

La mayoría de las hormonas están presentes en la sangre en cantidades extremadamente pequeñas; algunas concentraciones son tan bajas como una mil millonésima parte de miligramo (1 picogramo) por mililitro. Por lo tanto, fue difícil medir estas concentraciones por los medios químicos habituales. Sin embargo, un método extremadamente sensible, llamado *radioinmunoensayo,* fue desarrollado por Rosalyn Yalow y Solomon Berson en 1959 y revolucionó la medición de hormonas, sus precursores y sus productos finales metabólicos. Más recientemente, métodos adicionales, como *ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas*, se han desarrollado para mediciones de hormonas precisas y de alto rendimiento.

Radioinmunoensayo

El método para realizar un radioinmunoensayo es el siguiente. Primero, se produce un anticuerpo que es altamente específico para la hormona que se va a medir.

En segundo lugar, una pequeña cantidad de este anticuerpo se (1) se mezcla con una cantidad de líquido del animal que contiene la hormona que se va a medir y (2) se mezcla simultáneamente con una cantidad apropiada de hormona estándar purificada que se ha marcado con un isótopo radiactivo. Sin embargo, se debe cumplir una condición específica. Debe haber muy pocos anticuerpos para unirse por completo tanto a la hormona marcada radiactivamente como a la hormona en el líquido que se va a analizar. Por lo tanto, la hormona natural en el fluido del ensayo y la hormona estándar radiactiva *competir por los sitios de unión* del anticuerpo. En el proceso de competencia, la cantidad de cada una de las dos hormonas, la natural y la radioactiva, que se une es proporcional a su concentración en el fluido de ensayo.

En tercer lugar, una vez que la unión ha alcanzado el equilibrio, el complejo de hormona anticuerpo se separa del resto de la solución y la cantidad de hormona radiactiva unida en este complejo se mide mediante técnicas de recuento radiactivo. Si una gran cantidad de hormona radiactiva se ha unido al anticuerpo, es evidente que sólo había una pequeña cantidad de hormona natural para competir con la hormona radiactiva y, por tanto, la concentración de la hormona natural en el líquido analizado era pequeña. Por el contrario, si solo se ha unido una pequeña cantidad de hormona radiactiva, está claro que había una gran cantidad de hormona natural para competir por los sitios de unión.

En cuarto lugar, para que el ensayo sea altamente cuantitativo, el procedimiento de radioinmunoensayo también se realiza para soluciones "estándar" de hormona no marcada a varios niveles de concentración. Luego se traza una "curva estándar", como se muestra en **Figura 75-9.**. Al comparar los recuentos radiactivos registrados de los procedimientos de ensayo "desconocidos" con la curva estándar, se puede determinar con un error del 10% al 15%, la concentración de la hormona en el fluido ensayado "desconocido". A menudo, de esta forma se pueden analizar tan solo una milmillonésima o incluso una billonésima de un gramo de hormona.

Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas

Los ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA) se pueden utilizar para medir casi cualquier proteína, incluidas las hormonas. Esta prueba combina la especificidad de los anticuerpos con la sensibilidad de los ensayos enzimáticos simples. **Figura 75-10.** muestra los elementos básicos de este método, que a menudo se realiza en placas de plástico que tienen cada una 96 pozos pequeños. Cada bien está recubierto con un anticuerpo (AB_1) que es específico para la hormona que se está analizando. Se agregan muestras o estándares a cada uno de los pocillos, seguido de un segundo anticuerpo (AB_2) que también es específico para la hormona pero se une a un diferente sitio de la molécula de la hormona. Un tercer anticuerpo (AB_3) ese se agrega reconoce AB_2 y se acopla a una enzima que convierte un sustrato adecuado en un producto que se puede Ily detectados por métodos ópticos colorimétricos o fluorescentes.

Debido a que cada molécula de enzima cataliza la formación de muchos miles de moléculas de producto, se pueden detectar incluso pequeñas cantidades de moléculas de hormonas. A diferencia de los métodos de radioinmunoensayo competitivos, los métodos de ELISA utilizan un exceso de anticuerpos para que todas las moléculas de hormonas se capturen en complejos de anticuerpos y hormonas. Por tanto, la cantidad de hormona presente en la muestra o en el patrón es proporcional a la cantidad de producto formado.

El método ELISA se ha vuelto ampliamente utilizado en laboratorios clínicos y de investigación porque (1) no utiliza isótopos radiactivos, (2) gran parte del ensayo se puede automatizar utilizando placas de 96 pocillos y (3) ha demostrado ser rentable y método preciso para evaluar los niveles hormonales.

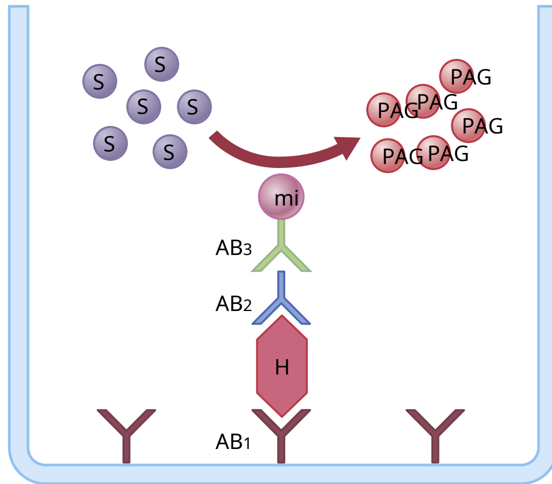


Figura 75-10. Principios básicos del inmunoabsorbente ligado a enzimas ensayo para medir la concentración de una hormona *(H)*. AB_1 y AB_2 son anticuerpos que reconocen la hormona en diferentes sitios de unión, y AB_3 es un anticuerpo que reconoce AB_2. *mi* es una enzima ligada a AB_3 que cataliza la formación de un producto fluorescente coloreado *(PAG)* de un sustrato *(S)*. La cantidad de producto se mide usando métodos ópticos y es proporcional a la cantidad de hormona en el pozo si hay exceso de anticuerpos en el pozo.

Bibliografía

Aguiar-Oliveira MH, Bartke A: Deficiencia de la hormona del crecimiento: salud y longevidad. Endocr Rev 40: 575, 2019.

Baker ME: Receptores de esteroides y evolución de vertebrados. Mol Cell Endocrinol Oct 1; 496: 110526. doi: 10.1016 / j.mce.2019.110526 Bianco AC, Dumitrescu A, Gereben B, et al: Paradigmas de control dinámico de la señalización de la hormona tiroidea. Endocr Rev 40: 1000, 2019.

Deussing JM, Chen A: La familia de factores liberadores de corticotropina: fisiología de la respuesta al estrés. Physiol Rev 98: 2225, 2018. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, et al: Transducción de señales de angiotensina II: una actualización sobre los mecanismos de fisiología y fisiopatología. Physiol Rev 98: 1627, 2018.

Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME: Control del reloj circadiano de los factores endocrinos. Nat Rev Endocrinol 10: 466, 2014.

Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE: El receptor de mineralocorticoides multifacético. Compr Physiol 4: 965, 2014.

Haeusler RA, McGraw TE, Accili D: propiedades bioquímicas y celulares de la señalización del receptor de insulina. Nat Rev Mol Cell Biol 19:31, 2018.

Harno E, Gali Ramamoorthy T, Coll AP, White A: POMC: el poder fisiológico del procesamiento hormonal. Physiol Rev 98: 2381, 2018. Hewitt SC, Korach KS: Receptores de estrógeno: nuevas direcciones en el nuevo milenio. Endocr Rev 39: 664, 2018.

Hunter I, Hay CW, Esswein B, Watt K, McEwan IJ: Control tisular de la acción de los andrógenos: los altibajos de la expresión del receptor de andrógenos. Mol Cell Endocrinol 465: 27, 2018.

Jurek B, Neumann ID: El receptor de oxitocina: de la señalización intracelular al comportamiento. Physiol Rev 98: 1805, 2018.

Najjar SM, Perdomo G: Aclaramiento de insulina hepática: mecanismo y fisiología. Fisiología (Bethesda) 34: 198, 2019.

Oster H, Challet E, Ott V, et al: La importancia funcional y clínica del ritmo de 24 horas de glucocorticoides circulantes. Endocr Rev 38: 3, 2017.

Pan WW, Myers MG Jr: La leptina y el mantenimiento de un peso corporal elevado. Nat Rev Neurosci 19:95, 2018.

Petersen MC, Shulman GI: Mecanismos de acción de la insulina y resistencia a la insulina. Physiol Rev 98: 2133, 2018.

Sarfstein R, Werner H: Minireview: insulina nuclear y receptores del factor de crecimiento similar a la insulina-1: un paradigma novedoso en la transducción de señales. Endocrinología 154: 1672, 2013.

Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, et al: relojes circadianos y resistencia a la insulina. Nat Rev Endocrinol 15:75, 2019.

Yang Q, Vijayakumar A, Kahn BB: metabolitos como reguladores de la sensibilidad y el metabolismo de la insulina. Nat Rev Mol Cell Biol 19: 654, 2018.

CAPÍTULO 76

Hormonas hipofisarias y su control por el hipotálamo

UN ITXIV

GLÁNDULA PITUITARIA Y SU RELACIÓN CON EL HIPOTÁLAMO

LÓBULOS ANTERIOR Y POSTERIOR DE LA GLÁNDULA PITUITARIA

los *glándula pituitaria* (**Figura 76-1**), también llamado *hipófisis,* es una glándula pequeña, de aproximadamente 1 centímetro de diámetro y 0,5 a 1 gramo de peso, que se encuentra en el *silla turca,* una cavidad ósea en la base del cerebro, y está conectada al hipotálamo por el *pituitaria* (o *hipofisario*) *tallo.* Fisiológicamente, la glándula pituitaria se puede dividir en dos porciones distintas: la*pituitaria anterior,* también conocido como el *adenohipófisis,* y el *pituitaria posterior,* también conocido como el *neurohipófisis.* Entre estas porciones hay una zona pequeña y relativamente avascular llamada *pars intermedia,* que está mucho menos desarrollado en humanos pero es más grande y mucho más funcional en algunos animales.

Embriológicamente, las dos porciones de la pituitaria se originan de diferentes fuentes: la pituitaria anterior de *La bolsa de Rathke,* que es una invaginación embrionaria del epitelio faríngeo y la pituitaria posterior de una excrecencia de tejido neural del hipotálamo. El origen de la hipófisis anterior del epitelio faríngeo explica la naturaleza epitelioide de sus células, y el origen de la hipófisis posterior del tejido neural explica la presencia de un gran número de células de tipo glial en esta glándula.

Seis hormonas peptídicas principales más varias otras hormonas de menor importancia conocida son secretadas por el *anterior* pituitaria, y dos hormonas peptídicas importantes son secretadas por el *posterior* pituitaria.

Las hormonas de la pituitaria anterior juegan un papel importante en el control de las funciones metabólicas en todo el cuerpo, como se muestra en **Figura 76-2**.

- *Hormona de crecimiento* promueve el crecimiento de todo el cuerpo al afectar la formación de proteínas, la multiplicación celular y la diferenciación celular.
- *Hormona adrenocorticotrópica (corticotropina)* controla la secreción de algunas de las hormonas adrenocorticales, que afectan el metabolismo de la glucosa, las proteínas y las grasas.
- *Hormona estimulante de la tiroides (tirotropina)* controla la tasa de secreción de tiroxina y triyodotironina por la glándula tiroides, y estas hormonas controlan la velocidad de la mayoría de las reacciones químicas intracelulares en el cuerpo.
- *Prolactina* promueve el desarrollo de las glándulas mamarias y la producción de leche.
- Dos hormonas gonadotrópicas separadas, *hormona estimuladora folicular* y *hormona luteinizante,* controlar el crecimiento de los ovarios y testículos, así como sus actividades hormonales y reproductivas.

Las dos hormonas secretadas por la hipófisis posterior desempeñan otras funciones.

- *Hormona antidiurética* (también llamado *vasopresina*) controla la tasa de excreción de agua en la orina, lo que ayuda a controlar la concentración de agua en los fluidos corporales.
- *Oxitocina* ayuda a extraer la leche de las glándulas del pecho a los pezones durante la succión y ayuda en el parto del bebé al final de la gestación.

La glándula pituitaria anterior contiene varios tipos de células diferentes que sintetizan y secretan hormonas. Por lo general, existe un tipo de célula para cada hormona principal formada en la glándula pituitaria anterior. Con

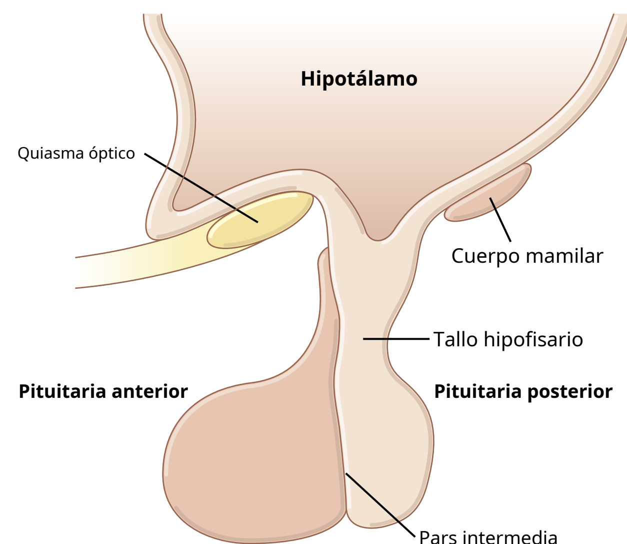


Figura 76-1. Glándula pituitaria.

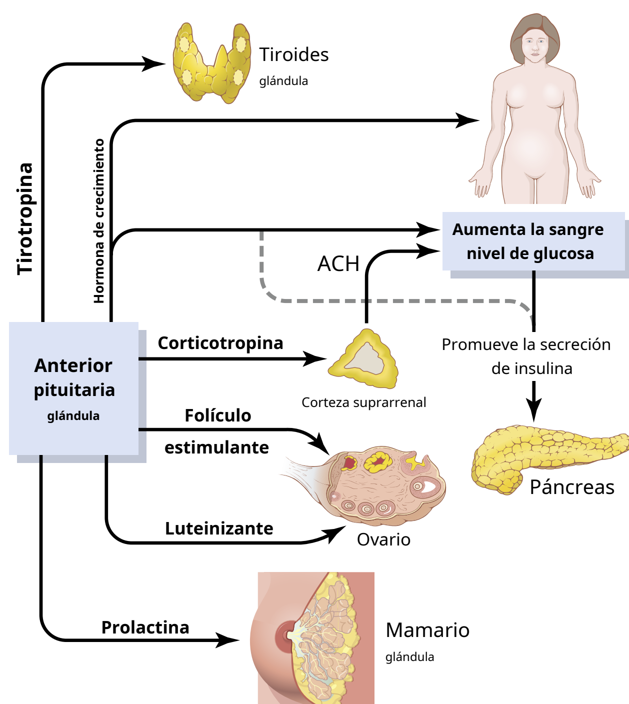


Figura 76-2. Funciones metabólicas de las hormonas de la hipófisis anterior. ACH, hormonas corticosteroides suprarrenales.

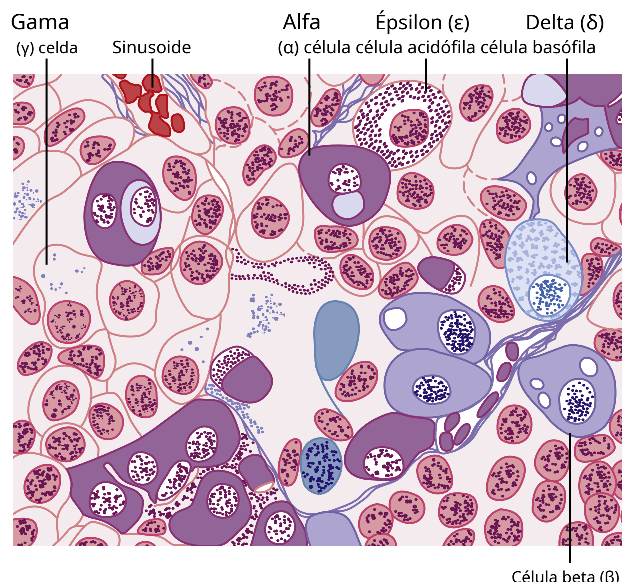


Figura 76-3. Estructura celular de la glándula pituitaria anterior. *(Modificado de Guyton AC: Physiology of the Human Body, 6th ed. Filadelfia: Saunders College Publishing, 1984.)*

tinciones especiales adheridas a anticuerpos de alta afinidad que se unen con las hormonas distintivas, se pueden diferenciar al menos cinco tipos de células (**Figura 76-3.**). **Tabla 76-1** proporciona un resumen de estos tipos de células, las hormonas que producen y sus acciones fisiológicas. Estos cinco tipos de células son los siguientes:

1. *Somatótropos*—Hormona del crecimiento humano (hGH)
2. *Corticotropos*—Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)
3. *Tirotropos*—Hormona estimulante del tiroides (TSH)
4. *Gonadotropos*—Hormonas gonadotrópicas, que incluyen tanto la hormona luteinizante (LH) como la hormona estimulante del folículo (FSH)
5. *Lactotropos*—Prolactina (PRL)

Aproximadamente del 30% al 40% de las células de la hipófisis anterior son somatótropos que secretan la hormona del crecimiento (GH) y alrededor del 20% son corticotrópicos que secretan ACTH. Cada uno de los otros tipos de células representa solo del 3% al 5% del total; sin embargo, secretan hormonas poderosas para controlar la función tiroidea, las funciones sexuales y la secreción de leche por los senos.

Los somatótropos se tiñen fuertemente con tintes ácidos y, por lo tanto, se denominan *acidófilos.* Por tanto, los tumores hipofisarios que secretan grandes cantidades de hGH se denominan *Tumores acidófilos.*

Las hormonas de la hipófisis posterior son sintetizadas por los cuerpos celulares del hipotálamo. Los cuerpos de las células que secretan*posterior*Las hormonas pituitarias no están ubicadas en la glándula pituitaria pero son neuronas grandes, llamadas *neuronas magnocelulares,* ubicado en el *supraóptico* y *nu- paraventricular clei* del hipotálamo. Luego, las hormonas se transportan en el axoplasma de las fibras nerviosas de la neurona que pasan del hipotálamo a la glándula pituitaria posterior. Este mecanismo se analiza más adelante en el capítulo.

HIPOTÁLAMO CONTROLA LA SECRECIÓN PITUITARIA

Casi toda la secreción pituitaria está controlada por señales hormonales o nerviosas del hipotálamo. De hecho, cuando la glándula pituitaria se extrae de su posición normal debajo del hipotálamo y se trasplanta a alguna otra parte del cuerpo, sus tasas de secreción de las diferentes hormonas (excepto la prolactina) caen a niveles muy bajos.

La secreción de la hipófisis posterior está controlada por señales nerviosas que se originan en el hipotálamo y terminan en la hipófisis posterior. Por el contrario, la secreción de la pituitaria anterior está controlada por hormonas llamadas*liberación hipotalámica* y *hormonas inhibitorias hipotalámicas* (o *factores*) secretados dentro del hipotálamo y luego conducidos, como se muestra en **Figura 76-4.**, a la pituitaria anterior a través de vasos sanguíneos diminutos llamados *vasos portales hipotalámicos-hipofisarios.* En la pituitaria anterior, estas hormonas liberadoras e inhibidoras actúan sobre las células glandulares para controlar su secreción. Este sistema de control se analiza en la siguiente sección de este capítulo.

El hipotálamo recibe señales de muchas fuentes en el sistema nervioso. Por lo tanto, cuando una persona está expuesta al dolor, una parte de la señal de dolor se transmite al hipotálamo. Del mismo modo, cuando una persona experimenta algún pensamiento depresivo o excitante de gran alcance, una parte de la señal se transmite al hipotálamo. Los estímulos olfativos que denotan olores agradables o desagradables transmiten señales fuertes directamente y a través de los núcleos amigdaloides.

Tabla 76-1 Células y hormonas de la glándula pituitaria anterior y sus funciones fisiológicas

Celda	Hormona	Química	Acción fisiológica
Somatótropos	Hormona del crecimiento (GH) (somatotropina)	Cadena simple de 191 amino ácidos	Estimula el crecimiento corporal; estimula la secreción de factor de crecimiento similar a la insulina-1; estimula la lipólisis; inhibe las acciones de la insulina sobre el metabolismo de carbohidratos y lípidos
Corticotropos	Adrenocorticotrópico hormona (ACTH) (corticotropina)	Cadena única de 39 aminoácidos	Estimula la producción de glucocorticoides y andrógenos por la corteza suprarrenal; mantiene el tamaño de la zona fasciculata y la zona reticularis de la corteza
Tirotropos	Estimulante de la tiroides hormona (TSH) (tirotropina)	Glicoproteína de dos subunidades, α (89 aminoácidos) y β (112 aminoácidos)	Estimula la producción de hormonas tiroideas por las células foliculares tiroideas; mantiene el tamaño de las células foliculares
Gonadotropos	Estimulacion de folículo hormona (FSH)	Glicoproteína de dos subunidades, α (89 aminoácidos) y β (112 aminoácidos)	Estimula el desarrollo de los folículos ováricos; regula la espermatogénesis en los testículos
	Luteinizante (LH) hormona	Glicoproteína de dos subunidades, α (89 aminoácidos) y β (115 aminoácidos)	Provoca la ovulación y la formación del cuerpo. lúteo en el ovario; estimula la producción de estrógeno y progesterona por el ovario; estimula la producción de testosterona en los testículos
Lactótropos mamotropos	Prolactina (PRL)	Cadena simple de 198 amino ácidos	Estimula la secreción y producción de leche.

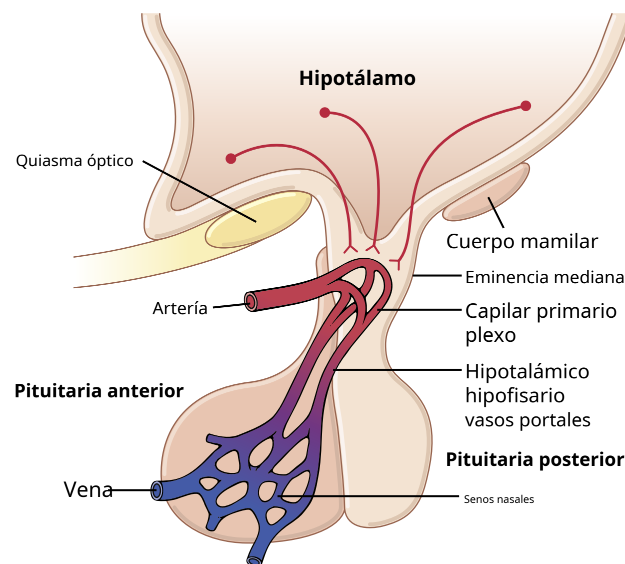


Figura 76-4. Sistema portal hipotalámico-hipofisario.

en el hipotálamo. Incluso las concentraciones de nutrientes, electrolitos, agua y diversas hormonas en la sangre excitan o inhiben varias porciones del hipotálamo. Por lo tanto, el hipotálamo es un centro para integrar información sobre el bienestar interno del cuerpo, y gran parte de esta información se utiliza para controlar las secreciones de las muchas hormonas hipofisarias de importancia mundial.

VASOS SANGUÍNEOS PORTAL HIPOTALÁMICO-HIPOFISIAL DE LA GLÁNDULA PITUITARIA ANTERIOR

La hipófisis anterior es una glándula muy vascularizada con senos capilares extensos entre las células glandulares. Casi toda la sangre que ingresa a estos senos pasa primero a través de otro lecho capilar en el hipotálamo inferior. La sangre luego fluye a través de pequeñas *vasos sanguíneos portales hipotalámicos-hipofisarios* en los senos pituitarios anteriores. **Figura 76-4.** muestra la porción más baja del hipotálamo, llamada el *eminencia media,* que se conecta inferiormente con el tallo pituitario. La eminencia media es el vínculo funcional entre el hipotálamo y la glándula pituitaria anterior. Las arterias pequeñas penetran en la eminencia media y luego los vasos pequeños adicionales regresan a su superficie, fusionándose para formar los vasos sanguíneos portales del hipotálamoquipofisario. Estos vasos pasan hacia abajo a lo largo del tallo hipofisario para suministrar sangre a los senos hipofisarios anteriores.

Las hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas se secretan en la eminencia media. Las neuronas especiales del hipotálamo sintetizan y secretan la *liberación hipotalámica* y *hormonas inhibidoras* que controlan la secreción de las hormonas de la hipófisis anterior. Estas neuronas se originan en varias partes del hipotálamo y envían sus fibras nerviosas a la eminencia media y*tuber cinereum,* una extensión del tejido hipotalámico en el tallo hipofisario.

Las terminaciones de estas fibras son diferentes de la mayoría de las terminaciones del sistema nervioso central en que su función no es transmitir señales de una neurona a otra, sino secretar las hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas en los fluidos tisulares. Estas hormonas se absorben inmediatamente en el sistema portal hipotalámico-hipofisario y se transportan directamente a los senos paranasales de la glándula pituitaria anterior.

Cuadro 76-2 Hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas que controlan la secreción de la hipófisis anterior

Glándula

Hormona	Estructura	Acción primaria en la hipófisis anterior
Hormona liberadora de tirotropina (TRH)	Péptido de 3 aminoácidos Cadena	Estimula la secreción de TSH por tirotropos
Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)	única de 10 aminoácidos	Estimula la secreción de FSH y LH por gonadótropos
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Cadena simple de 41 aminoácidos	Estimula la secreción de ACTH por corticotropos
Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)	Cadena simple de 44 aminoácidos	Estimula la secreción de la hormona del crecimiento por somatótropos.
Hormona inhibidora de la hormona del crecimiento (somatostatina)	Cadena simple de 14 aminoácidos	Inhibe la secreción de hormona del crecimiento por somatótropos.
Hormona inhibidora de prolactina (PIH)	Dopamina (una catecolamina)	Inhibe la síntesis y secreción de prolactina por los lactótropos.

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

Las hormonas inhibidoras y liberadoras hipotalámicas controlan la secreción de la hipófisis anterior. La función de las hormonas liberadoras e inhibidoras es controlar la secreción de las hormonas de la pituitaria anterior. Para la mayoría de las hormonas de la hipófisis anterior, son las hormonas liberadoras las que son importantes, pero para la prolactina, una hormona inhibidora hipotalámica probablemente ejerce más control. Las principales hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas, que se resumen en **Cuadro 76-2**, son los siguientes:

1. *Hormona liberadora de tirotropina* (TRH), que provoca la liberación de TSH
2. *Hormona liberadora de corticotropina* (CRH), que provoca la liberación de ACTH
3. *Hormona liberadora de hormona del crecimiento* (GHRH), que provoca la liberación de GH, y *hormona inhibidora de la hormona del crecimiento* (GHIH), también llamado *somatostatina,* que inhibe la liberación de GH
4. *Hormona liberadora de gonadotropina* (GnRH), que provoca la liberación de las dos hormonas gonadotrópicas, LH y FSH
5. *Hormona inhibidora de la prolactina* (PIH), también conocido como *dopamina* que causa la inhibición de la secreción de

prolactina Las hormonas hipotalámicas adicionales incluyen una que estimula la secreción de prolactina y quizás otras que inhiben la liberación de las hormonas de la pituitaria anterior. Cada una de las hormonas hipotalámicas más importantes se discute en detalle, ya que los sistemas hormonales específicos controlados por ellas se presentan en este capítulo y en los siguientes.

Áreas específicas del hipotálamo controlan la secreción de hormonas inhibidoras y liberadoras hipotalámicas específicas. Todas o la mayoría de las hormonas hipotalámicas se secretan en las terminaciones nerviosas de la eminencia media antes de ser transportadas a la glándula pituitaria anterior. La estimulación eléctrica de esta región excita estas terminaciones nerviosas y, por lo tanto, provoca la liberación de esencialmente todas las hormonas hipotalámicas. Sin embargo, los cuerpos de células neuronales que dan lugar a estas terminaciones nerviosas de eminencia media se encuentran en otras áreas discretas del hipotálamo o en áreas estrechamente relacionadas del cerebro basal.

FUNCIONES FISIOLÓGICAS DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

Todas las principales hormonas de la hipófisis anterior, excepto la GH, ejercen sus efectos principales principalmente estimulando las glándulas diana, incluidas la glándula tiroides, la corteza suprarrenal, los ovarios, los testículos y las glándulas mamarias. Las funciones de cada una de estas hormonas pituitarias están tan íntimamente relacionadas con las funciones de las glándulas diana respectivas que, a excepción de la GH, sus funciones se describen en capítulos posteriores junto con las glándulas diana. La GH, sin embargo, ejerce sus efectos directamente sobre todos o casi todos los tejidos del cuerpo.

LA HORMONA DE CRECIMIENTO PROMUEVE EL CRECIMIENTO DE MUCHOS TEJIDOS CORPORALES

GH, también llamado *hormona somatotrópica* o *somatotropina,* es una pequeña molécula de proteína que contiene 191 aminoácidos en una sola cadena y tiene un peso molecular de 22.005. Provoca el crecimiento de casi todos los tejidos del cuerpo que son capaces de crecer. Promueve el aumento del tamaño de las células y el aumento de la mitosis, con el desarrollo de un mayor número de células y la diferenciación específica de ciertos tipos de células, como las células de crecimiento óseo y las células musculares tempranas.

Figura 76-5. muestra tablas de peso típicas de dos ratas compañeras de camada en crecimiento; uno recibió inyecciones diarias de GH y el otro no recibió GH. Esta figura muestra un marcado aumento del crecimiento en la rata a la que se administró GH, en los primeros días de vida e incluso después de que las dos ratas alcanzaron la edad adulta. En las primeras etapas de desarrollo, todos los órganos de la rata tratada aumentaron proporcionalmente de tamaño; una vez alcanzada la edad adulta, la mayoría de los huesos dejaron de alargarse, pero muchos de los tejidos blandos continuaron creciendo. Una vez que las epífisis de los huesos largos se han unido con los ejes, no se puede producir un mayor alargamiento del hueso, aunque muchos otros tejidos del cuerpo pueden seguir creciendo durante toda la vida.

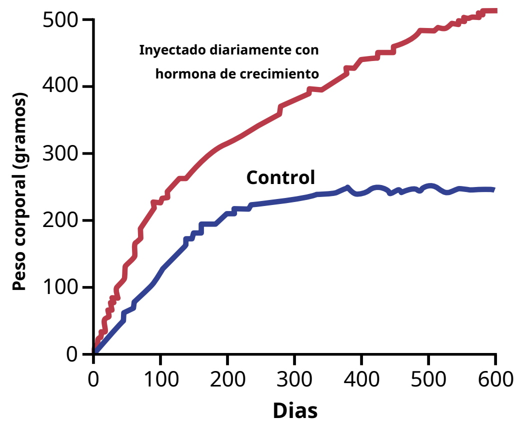


Figura 76-5. Comparación del aumento de peso de una rata inyectada diariamente con hormona del crecimiento con el de un compañero de camada normal.

LA HORMONA DEL CRECIMIENTO TIENE VARIOS EFECTOS METABÓLICOS

Aparte de su efecto general para provocar el crecimiento, la GH tiene múltiples efectos metabólicos específicos (**Figura 76-6.**), incluidos los siguientes: (1) aumento de la tasa de síntesis de proteínas en la mayoría de las células del cuerpo; (2) mayor movilización de ácidos grasos del tejido adiposo, mayor cantidad de ácidos grasos libres en la sangre y mayor uso de ácidos grasos para obtener energía; y (3) disminución de la tasa de utilización de glucosa en todo el cuerpo. Por lo tanto, en efecto, la GH aumenta las proteínas corporales, disminuye las reservas de grasa y conserva los carbohidratos.

La hormona del crecimiento promueve la deposición de proteínas en los tejidos

Aunque no se comprenden completamente los mecanismos precisos por los cuales la hormona del crecimiento aumenta la deposición de proteínas, se conocen una serie de efectos diferentes, todos los cuales podrían conducir a una mayor deposición de proteínas.

Mejora del transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares. La GH mejora directamente el transporte de la mayoría de los aminoácidos a través de las membranas celulares hasta el interior de las células. Esto aumenta las concentraciones de aminoácidos en las células y se presume que es al menos en parte responsable del aumento de la síntesis de proteínas. Este control del transporte de aminoácidos es similar al efecto de la insulina en el control del transporte de glucosa a través de la membrana, como se describe en los capítulos 68 y 79.

Mejora de la traducción de ARN para provocar la síntesis de proteínas por los ribosomas. Incluso cuando las concentraciones de aminoácidos no aumentan en las células, la GH sigue aumentando la traducción del ARN, lo que hace que los ribosomas del citoplasma sinteticen proteínas en mayores cantidades.

Aumento de la transcripción nuclear de ADN para formar ARN. Durante períodos más prolongados (24 a 48 horas), la GH también estimula la transcripción de ADN en el núcleo, lo que provoca la formación de mayores cantidades de ARN. Esto promueve más

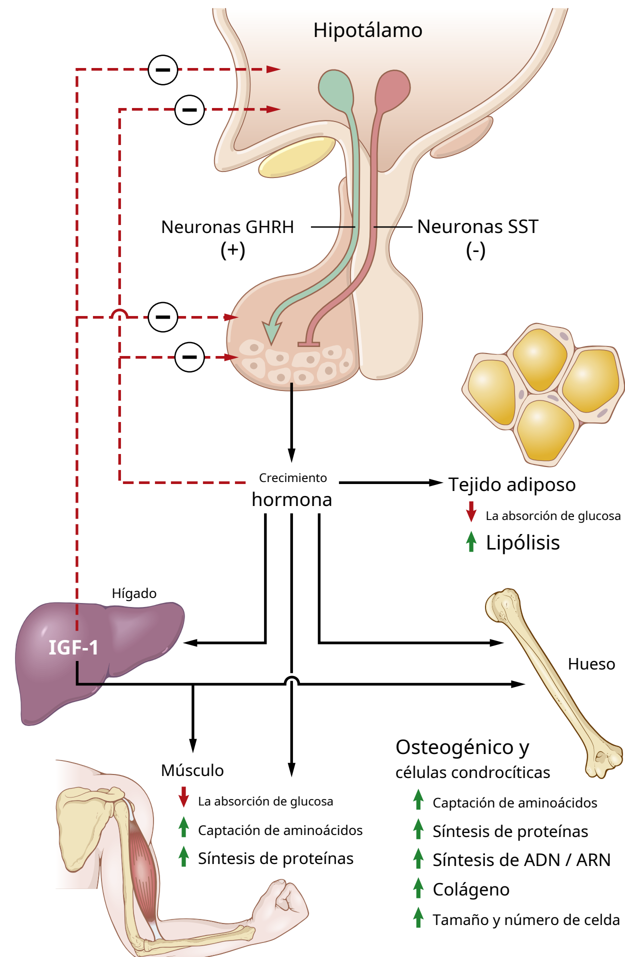


Figura 76-6. Efectos de la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina -1 (IGF-1) sobre el crecimiento y el metabolismo. La secreción de la hormona del crecimiento es estimulada por la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) e inhibida por la somatostatina (SST), así como los efectos de retroalimentación negativa de la hormona del crecimiento y el IGF-1 sobre la glándula pituitaria anterior y las neuronas hipotalámicas. Otros factores que controlan la secreción de la hormona del crecimiento se describen enCuadro 76-3.

Cuadro 76-3 Factores que estimulan o inhiben la secreción de la hormona del crecimiento

Estimular la hormona del crecimiento Secreción	Inhibir la hormona del crecimiento Secreción
Disminución del nivel de glucosa en sangre.	Aumento del nivel de glucosa en sangre
Disminución de los niveles de ácidos grasos libres en sangre.	Aumento de los niveles de ácidos grasos libres en sangre.
Aumento de los niveles de aminoácidos en sangre (arginina).	Envejecimiento
Hambruna o ayuno, deficiencia proteica	Obesidad
Trauma, estrés, excitación	Hormona inhibidora de la hormona del crecimiento (somatostatina)
Ejercicio	Hormona de crecimiento (exógeno)
Testosterona, estrógeno	Factores de crecimiento similares a la insulina (somatomedinas)
Sueño profundo (etapas 2 y 4)	
Hormona liberadora de hormona del crecimiento	
Grelina	

síntesis de proteínas y crecimiento si se dispone de suficiente energía, aminoácidos, vitaminas y otros requisitos para el crecimiento. A largo plazo, esta puede ser la función más importante de GH.

Disminución del catabolismo de proteínas y aminoácidos. Además del aumento de la síntesis de proteínas, la GH reduce la degradación de las proteínas celulares. Una razón probable de esta disminución es que la GH también moviliza grandes cantidades de ácidos grasos libres del tejido adiposo, y estos se utilizan para suministrar la mayor parte de la energía a las células del cuerpo, actuando así como un potente "ahorrador de proteínas".

Resumen. La GH mejora casi todas las facetas de la absorción de aminoácidos y la síntesis de proteínas por parte de las células, mientras que al mismo tiempo reduce la degradación de proteínas.

La hormona de crecimiento mejora la utilización de grasas para obtener energía

La GH tiene el efecto específico de provocar la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo y, por tanto, aumenta la concentración de ácidos grasos en los fluidos corporales. Además, en los tejidos de todo el cuerpo, la GH mejora la conversión de ácidos grasos en acetil coenzima A (acetil-CoA) y su posterior utilización como energía. Por lo tanto, bajo la influencia de la GH, la grasa se usa como energía con preferencia al uso de carbohidratos y proteínas.

La capacidad de la GH para promover la utilización de grasas, junto con su efecto anabólico proteico, provoca un aumento de la masa corporal magra. Sin embargo, la movilización de grasa por la GH requiere varias horas para que ocurra, mientras que la mejora de la síntesis de proteínas puede comenzar en minutos bajo la influencia de la GH.

Efecto "cetogénico" de la hormona de crecimiento excesiva. Bajo la influencia de cantidades excesivas de GH, la movilización de grasa del tejido adiposo a veces se vuelve tan grande que el hígado forma grandes cantidades de ácido acetoacético que se liberan en los fluidos corporales, lo que provoca *cetosis*. Esta movilización excesiva de grasa del tejido adiposo también causa con frecuencia un hígado graso.

La hormona del crecimiento disminuye la utilización de carbohidratos

La GH tiene múltiples efectos que influyen en el metabolismo de los carbohidratos, que incluyen (1) disminución de la captación de glucosa en tejidos como el músculo esquelético y la grasa, (2) aumento de la producción de glucosa en el hígado y (3) aumento de la secreción de insulina.

Cada uno de estos cambios resulta de la "resistencia a la insulina" inducida por GH, que atenúa las acciones de la insulina para estimular la captación y utilización de glucosa en el músculo esquelético y el tejido adiposo e inhibir la gluconeogénesis (producción de glucosa) por parte del hígado; esto conduce a un aumento de la concentración de glucosa en sangre y un aumento compensatorio de la secreción de insulina. Por estas razones, los efectos de la GH se denominan *diabetogénico* y la secreción excesiva de GH puede producir alteraciones metabólicas similares a las que se encuentran en pacientes con diabetes tipo 2 (no insulinodependiente), que también son resistentes a los efectos metabólicos de la insulina. Sin embargo, los pacientes con*acromegalia* Los que tienen una secreción excesiva de GH suelen ser delgados y con poca grasa visceral, mientras que los pacientes con diabetes tipo 2 suelen tener sobrepeso y un exceso de grasa visceral, lo que genera resistencia a la insulina.

No conocemos el mecanismo preciso por el cual la GH provoca resistencia a la insulina y disminución de la utilización de glucosa por parte de las células. Sin embargo, los aumentos de la lipólisis y las concentraciones sanguíneas de ácidos grasos inducidos por GH probablemente contribuyan al deterioro de las acciones de la insulina sobre la utilización de la glucosa en los tejidos. Los estudios experimentales indican que elevar los niveles sanguíneos de ácidos grasos por encima de lo normal disminuye rápidamente la sensibilidad del hígado y el músculo esquelético a los efectos de la insulina sobre el metabolismo de los carbohidratos.

Necesidad de insulina y carbohidratos para la acción promotora del crecimiento de la hormona del crecimiento

La GH no provoca crecimiento en animales que carecen de páncreas; tampoco produce crecimiento si se excluyen los carbohidratos de la dieta. Por lo tanto, la actividad de la insulina adecuada y la disponibilidad adecuada de carbohidratos son necesarias para que la GH sea eficaz. Parte de este requerimiento de carbohidratos e insulina es proporcionar la energía necesaria para el metabolismo del crecimiento, pero también parece haber otros efectos. Es especialmente importante la capacidad de la insulina para mejorar el transporte de algunos aminoácidos al interior de las células, de la misma forma que estimula el transporte de glucosa.

LA HORMONA DEL CRECIMIENTO ESTIMULA EL CARTÍLAGO Y EL CRECIMIENTO HUESO

Aunque la GH estimula una mayor deposición de proteínas y un mayor crecimiento en casi todos los tejidos del cuerpo, su efecto más obvio es aumentar el crecimiento de la estructura esquelética. Esto es el resultado de múltiples efectos de la hormona del crecimiento en los huesos, que incluyen (1) mayor deposición de proteína por las células condrocíticas y osteogénicas que causan el crecimiento óseo, (2) mayor tasa de reproducción de estas células y (3) un efecto específico de conversión condrocitos en células osteogénicas, provocando así el depósito de hueso nuevo.

Hay dos mecanismos principales de crecimiento óseo. Primero, en respuesta a la estimulación de GH, los huesos largos crecen en longitud en los cartílagos epifisarios, donde las epífisis de los extremos del hueso se separan del eje. Este crecimiento primero causa el depósito de cartílago nuevo, seguido de su conversión en hueso nuevo, alargando así el eje y separando las epífisis cada vez más. Al mismo tiempo, el cartílago epifisario se consume progresivamente, por lo que, al final de la adolescencia, no queda cartílago epifisario adicional para proporcionar un mayor crecimiento de los huesos largos. En este momento, se produce la fusión ósea entre la diáfisis y la epífisis en cada extremo, por lo que no puede producirse un mayor alargamiento del hueso largo.

Segundo, *osteoblastos* en el periostio óseo y en algunas cavidades óseas depositan hueso nuevo en las superficies del hueso más viejo. Simultaneamente,*osteoclastos* en el hueso (discutido en detalle en Capítulo 80) quitar el hueso viejo. Cuando la tasa de

la deposición es mayor que la de reabsorción, el grosor del hueso aumenta. *La hormona del crecimiento estimula fuertemente los osteoblastos.* Por lo tanto, los huesos pueden continuar engrosándose durante toda la vida bajo la influencia de la GH; esto es especialmente cierto para los huesos membranosos. Por ejemplo, se puede estimular el crecimiento de los huesos de la mandíbula incluso después de la adolescencia, lo que provoca una protrusión hacia adelante del mentón y los dientes inferiores. Asimismo, los huesos del cráneo pueden aumentar de grosor y dar lugar a protuberancias óseas sobre los ojos.

LA HORMONA DE CRECIMIENTO EJECUTE MUCHO DE SU EFECTO A TRAVÉS DE FACTORES DE CRECIMIENTO SIMILARES A LA INSULINA (SOMATOMEDINAS)

La GH hace que el hígado (y, en mucha menor medida, otros tejidos) forme varias proteínas pequeñas llamadas *factores de crecimiento similares a la insulina* (IGF, también llamado *somatomedinas*) que median algunos de los efectos metabólicos y de crecimiento de la GH (**Figura 76-6.**).

Se han aislado al menos cuatro IGF, pero, con mucho, el más importante de ellos es el IGF-1 (*somatomedina C*). El peso molecular de IGF-1 es de aproximadamente 7500 y su concentración en el plasma sigue de cerca la velocidad de secreción de GH.

Los niños con deficiencia de IGF no crecen normalmente a pesar de que pueden tener una secreción normal o elevada de GH. Los pigmeos de África, por ejemplo, tienen una estatura muy pequeña debido a una incapacidad congénita para sintetizar cantidades significativas de IGF-1. Aunque su concentración plasmática de GH es normal o alta, tienen cantidades disminuidas de IGF-1 en el plasma, lo que aparentemente explica la baja estatura de estas personas. Algunos otros enanos (p. Ej., Síndrome de Laron) tienen un problema similar, generalmente causado por una alteración del receptor de GH y, por lo tanto, la falla de la GH para estimular la formación de IGF-1.

Se ha postulado que la mayoría de los efectos de crecimiento de la GH resultan del IGF-1 y otros IGF, más que de los efectos directos de la GH sobre los huesos y otros tejidos periféricos. Aun así, los experimentos han demostrado que la inyección de GH directamente en los cartílagos epifisarios de los huesos de animales vivos provoca el crecimiento de estas áreas de cartílago, y la cantidad de GH necesaria para que se produzca este crecimiento es mínima. Una posible explicación de este hallazgo es que la GH puede provocar la formación de suficiente IGF-1 en el tejido local para provocar un crecimiento local. Sin embargo, la GH también tiene efectos independientes de IGF que estimulan el crecimiento en algunos tejidos como los condrocitos del cartílago.

Duración corta de la acción de la hormona del crecimiento pero acción prolongada del IGF-1. La GH se adhiere solo débilmente a las proteínas plasmáticas en sangre. Por lo tanto, se libera de la sangre a los tejidos rápidamente, teniendo un tiempo medio en sangre de menos de 20 minutos. Por el contrario, IGF-1 se une fuertemente a una proteína transportadora en la sangre que, como IGF-1, se produce en respuesta a la GH. Como resultado, el IGF-1 se libera solo lentamente de la sangre a los tejidos, con un tiempo medio de aproximadamente 20 horas. Esta liberación lenta prolonga en gran medida los efectos de promoción del crecimiento de las ráfagas de secreción de GH que se muestran en**Figura 76-7.**.

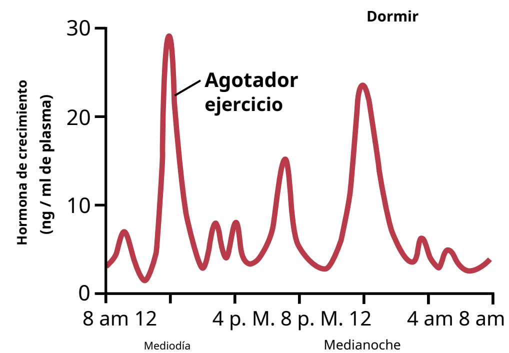


Figura 76-7. Variaciones típicas en la secreción de la hormona del crecimiento a lo largo del día, lo que demuestra el efecto especialmente poderoso del ejercicio intenso y también la alta tasa de secreción de la hormona del crecimiento que se produce durante las primeras horas de sueño profundo.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE HORMONAS DE CRECIMIENTO

Después de la adolescencia, la secreción de GH disminuye lentamente con el envejecimiento, y finalmente cae a aproximadamente el 25% del nivel de los adolescentes en la vejez.

La GH se secreta en un patrón pulsátil, aumentando y disminuyendo. Los mecanismos precisos que controlan la secreción de GH no se comprenden completamente, pero se sabe que varios factores relacionados con el estado de nutrición o el estrés de una persona estimulan la secreción: (1)*inanición,* especialmente con severos *deficiencia de proteínas;* (2) *hipoglucemia* o *baja concentración de ácidos grasos en la sangre;* (3) *ejercicio;* (4) *emoción;* (5) *trauma;* (6) *grelina* una hormona secretada por el estómago antes de las comidas; y (7) algunos*aminoácidos*, incluida la arginina. La GH también aumenta de forma característica durante las primeras 2 horas de*sueño profundo,* como se muestra en **Figura 76-7.**. **Cuadro 76-3** resume algunos de los factores que se sabe que influyen en la secreción de la hormona del crecimiento.

La concentración normal de GH en el plasma de un adulto está entre 1,6 y 3 ng / ml; en un niño o adolescente, es de aproximadamente 6 ng / ml. Estos valores pueden aumentar hasta 50 ng / ml después del agotamiento de las reservas corporales de proteínas o carbohidratos durante una inanición prolongada.

En condiciones agudas, la hipoglucemia es un estimulador de la secreción de GH mucho más potente que una disminución aguda de la ingesta de proteínas. Por el contrario, en condiciones crónicas, la secreción de GH parece correlacionarse más con el grado de depleción de proteínas celulares que con el grado de insuficiencia de glucosa. Por ejemplo, los niveles extremadamente altos de GH que ocurren durante la inanición están estrechamente relacionados con la cantidad de depleción de proteínas.

Figura 76-8. demuestra el efecto de la deficiencia de proteínas sobre la GH plasmática y luego el efecto de agregar proteínas a la dieta. La primera columna muestra niveles muy altos de GH en niños con deficiencia extrema de proteínas durante la condición de desnutrición proteica llamada*kwashiorkor;* la segunda columna muestra los niveles en los mismos niños después de 3 días de tratamiento con cantidades más que adecuadas de carbohidratos en sus dietas, demostrando que los carbohidratos no disminuyeron la concentración plasmática de GH.

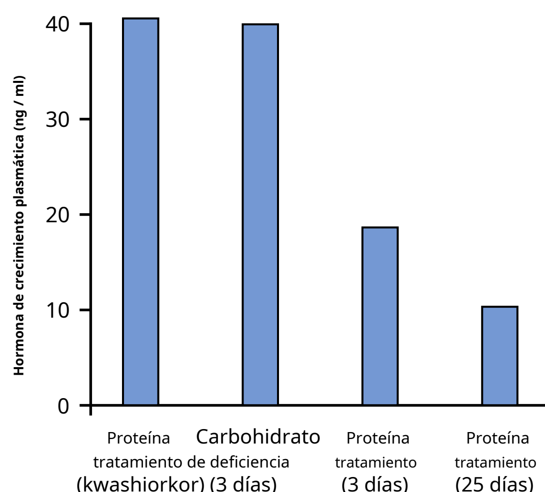


Figura 76-8. Efecto de la deficiencia extrema de proteínas sobre la concentración plasmática de hormona del crecimiento en la enfermedad kwashiorkor. También se muestra el fracaso del tratamiento con carbohidratos pero la efectividad del tratamiento con proteínas para reducir la concentración de la hormona del crecimiento. *(Datos de Pimstone BL, Barbezat G, Hansen JD, et al: Estudios sobre la secreción de la hormona del crecimiento en la desnutrición proteico-calórica. Am J Clin Nutr 21: 482, 1968.)*

La tercera y cuarta columnas muestran los niveles después del tratamiento con suplementos proteicos durante 3 y 25 días, respectivamente, con una disminución concomitante de la hormona.

Estos resultados demuestran que en condiciones severas de desnutrición proteica, las calorías adecuadas por sí solas no son suficientes para corregir el exceso de producción de GH. La deficiencia de proteínas también debe corregirse antes de que la concentración de GH vuelva a la normalidad.

La hormona liberadora de la hormona del crecimiento hipotalámica estimula y la somatostatina inhibe la secreción de la hormona del crecimiento

A partir de la descripción anterior de los muchos factores que pueden afectar la secreción de GH, se puede comprender fácilmente la perplejidad de los fisiólogos cuando intentaron desentrañar los misterios de la regulación de la secreción de GH. Se sabe que la secreción de GH está controlada por dos factores secretados en el hipotálamo y luego transportados a la glándula pituitaria anterior a través de los vasos portales hipotalámicos-hipofisarios. Son*hormona liberadora de hormona del crecimiento* (GHRH) y *hormona inhibidora de la hormona del crecimiento* (también llamado *somatostatina*). Ambos son polipéptidos; La GHRH está compuesta por 44 aminoácidos y la somatostatina está compuesta por 14 aminoácidos.

Las neuronas de los núcleos arqueado y ventromedial del hipotálamo secretan GHRH; esta es la misma zona del hipotálamo que es sensible a la concentración de glucosa en sangre, lo que provoca saciedad en los estados hiperglucémicos y hambre en los estados hipoglucémicos. La secreción de somatostatina está controlada por las neuronas periventriculares cercanas del hipotálamo. Por lo tanto, es razonable esperar que algunas de las mismas señales que modifican los instintos conductuales de alimentación de una persona también alteren la tasa de secreción de GH.

De manera similar, las señales hipotalámicas que representan emociones, estrés y trauma pueden afectar el control hipotalámico de la secreción de GH. De hecho, los experimentos han demostrado que las catecolaminas, la dopamina y la serotonina, cada una de las cuales es liberada por un sistema neuronal diferente en el hipotálamo, aumentan la tasa de secreción de GH.

La mayor parte del control de la secreción de GH probablemente esté mediada por GHRH en lugar de por la hormona inhibidora somatostatina. La GHRH estimula la secreción de GH al unirse a receptores específicos de la membrana celular en las superficies externas de las células de GH en la glándula pituitaria. Los receptores activan el sistema de adenilil ciclasa dentro de la membrana celular, aumentando el nivel intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Este aumento tiene efectos tanto a corto como a largo plazo. El efecto a corto plazo es aumentar el transporte de iones calcio al interior de la célula; en cuestión de minutos, este aumento provoca la fusión de las vesículas secretoras de GH con la membrana celular y la liberación de la hormona a la sangre. El efecto a largo plazo es aumentar la transcripción en el núcleo por parte de los genes para estimular la síntesis de nueva GH.

Cuando la GH se administra directamente en la sangre de un animal durante varias horas, la tasa de secreción de GH endógena disminuye. Esta disminución demuestra que la secreción de GH está sujeta a un típico control de retroalimentación negativa, como ocurre esencialmente con todas las hormonas. La naturaleza de este mecanismo de retroalimentación y si está mediado principalmente por la inhibición de la GHRH o el aumento de la somatostatina, que inhibe la secreción de la hormona del crecimiento, son inciertas.

En resumen, nuestro conocimiento de la regulación de la secreción de GH no es suficiente para describir una imagen compuesta. Sin embargo, debido a la secreción extrema de GH durante la inanición y su importante efecto a largo plazo para promover la síntesis de proteínas y el crecimiento tisular, podemos proponer lo siguiente: el principal controlador a largo plazo de la secreción de GH es el estado de nutrición a largo plazo de los tejidos. , especialmente su nivel de nutrición proteica. Es decir, la deficiencia nutricional o la necesidad de tejido en exceso de proteínas celulares, por ejemplo, después de una serie intensa de ejercicio cuando el estado nutricional del músculo se ha visto afectado, de alguna manera aumenta la tasa de secreción de GH. La GH, a su vez, promueve la síntesis de nuevas proteínas y al mismo tiempo conserva las proteínas ya presentes en las células.

Anormalidades de la secreción de la hormona del crecimiento

Panhipopituitarismo: disminución de la secreción de todos los hormonas hipofisarias superiores. La disminución de la secreción de todas las hormonas de la hipófisis anterior en pacientes con panhipopituitarismo puede ser congénita (presente desde el nacimiento) o puede ocurrir repentina o lentamente en cualquier momento de la vida, con mayor frecuencia como resultado de un tumor hipofisario que destruye la glándula pituitaria.

Panhipopituitarismo en el adulto. Panhipopituitarismo que ocurre por primera vez en la edad adulta generalmente es el resultado de una de tres anomalías. Dos afecciones tumorales, craneofaringiomas o tumores cromófobos, pueden comprimir la glándula pituitaria hasta que las células de la pituitaria anterior en funcionamiento se destruyen total o casi totalmente. La tercera causa es la trombosis de los vasos sanguíneos de la hipófisis. Esta anomalía ocurre ocasionalmente cuando una nueva madre experimenta un shock circulatorio después del nacimiento de su bebé.

Los efectos generales del panhipopituitarismo en adultos son (1) hipotiroidismo, (2) disminución de la producción de glucocorticoides por las glándulas suprarrenales y (3) supresión de la secreción de hormonas gonadotrópicas de modo que se pierden las funciones sexuales. Por lo tanto, la imagen es la de una persona letárgica (por falta de hormonas tiroideas) que está aumentando de peso (debido a la falta de movilización de grasas por el crecimiento, hormonas adrenocorticotrópicas, adrenocorticales y tiroideas) y ha perdido todas las funciones sexuales. A excepción de las funciones sexuales anormales, el paciente generalmente puede tratarse satisfactoriamente mediante la administración de hormonas tiroideas y adrenocorticales.

Panhipopituitarismo durante la infancia y enanismo. La mayoría de los casos de enanismo se deben a una deficiencia generalizada de la secreción de la hipófisis anterior (panhipopituitarismo) durante la infancia. En general, todas las partes físicas del cuerpo se desarrollan en proporción adecuada entre sí, pero la tasa de desarrollo disminuye considerablemente. Un niño que ha alcanzado la edad de 10 años puede tener el desarrollo corporal de un niño de 4 a 5 años, y la misma persona a los 20 años puede tener el desarrollo corporal de un niño de 7 a 10 años.

Una persona con enanismo panhipopituitario no atraviesa la pubertad y nunca secreta cantidades suficientes de hormonas gonadotrópicas para desarrollar las funciones sexuales adultas. Sin embargo, en un tercio de estos enanos, sólo la GH es deficiente; estas personas dominan sexualmente y ocasionalmente se reproducen. En los enanos de Laron y los pigmeos africanos, la tasa de secreción de GH es normal o alta, pero la capacidad de respuesta a la GH se ve afectada debido a mutaciones del receptor de GH o una incapacidad hereditaria para formar IGF-1, un paso clave para la promoción del crecimiento por GH .

Tratamiento con hormona de crecimiento humano. Hor-Las monas de diferentes especies de animales son lo suficientemente diferentes entre sí como para causar crecimiento solo en una especie o, a lo sumo, en especies estrechamente relacionadas. Por esta razón, la GH preparada a partir de otros animales (excepto, hasta cierto punto, de primates) no es eficaz en los seres humanos. Por tanto, la GH del ser humano se llama*hormona del crecimiento humano* (hGH) para distinguirlo de los demás.

En el pasado, debido a que la GH tenía que prepararse a partir de las glándulas pituitarias humanas, era difícil obtener cantidades suficientes para tratar a los pacientes con deficiencia de GH, excepto de forma experimental. Sin embargo, la hGH ahora puede ser sintetizada por *Escherichia coli* bacterias como resultado de la aplicación exitosa de la tecnología del ADN recombinante. Por lo tanto, esta hormona ahora está disponible en cantidades suficientes para fines de tratamiento. Los enanos que tienen deficiencia pura de GH pueden curarse por completo si se tratan a una edad temprana.

Gigantismo y exceso de hormona de crecimiento antes de la adolescencia cence. En ocasiones, las células acidófilas productoras de GH de la glándula pituitaria anterior se vuelven excesivamente activas y, a veces, incluso aparecen tumores acidófilos en la glándula. Como resultado, se producen grandes cantidades de GH. Todos los tejidos corporales crecen rápidamente, incluidos los huesos. Si la afección ocurre antes de la adolescencia, antes de que las epífisis de los huesos largos se fusionen con los ejes, la altura aumenta para que la persona se convierta en un gigante, de hasta dos metros y medio.

El gigante normalmente tiene *hiperglucemia,* y las células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas son propensas a degenerarse porque se vuelven hiperactivas debido a la hiperglucemia. En consecuencia, en aproximadamente el 10% de los gigantes, en toda regla*diabetes mellitus* eventualmente se desarrolla.

En la mayoría de los gigantes, el panhipopituitarismo eventualmente se desarrolla si no se tratan porque el gigantismo generalmente es causado por un tumor de la glándula pituitaria que crece hasta que se destruye la glándula. Esta eventual deficiencia general de hormonas hipofisarias generalmente causa la muerte en la edad adulta temprana. Sin embargo, una vez que se diagnostica el gigantismo, a menudo se pueden bloquear otros efectos mediante la extirpación microquirúrgica del tumor o mediante la irradiación de la glándula pituitaria.

Acromegalia y exceso de hormona de crecimiento después de la adopción lescencia. Si se presenta un tumor acidófilo después de la adolescencia, es decir, después de que las epífisis de los huesos largos se hayan fusionado con los ejes, la persona no puede crecer más, pero los huesos pueden volverse más gruesos y los tejidos blandos pueden seguir creciendo. Esta condición, que se muestra en**Figura 76-9.**, que se conoce como *acromegalia.* El agrandamiento está especialmente marcado en los huesos de las manos y los pies y en el *huesos membranosos,* incluyendo el cráneo, nariz, protuberancias en la frente, crestas supraorbitarias, mandíbula inferior y porciones de las vértebras, porque su crecimiento no cesa en la adolescencia. En consecuencia, la mandíbula inferior sobresale hacia adelante, a veces hasta media pulgada, la frente se inclina hacia adelante debido al desarrollo excesivo de las crestas supraorbitales, la nariz aumenta hasta el doble del tamaño normal, los pies requieren zapatos de talla 14 o más grandes, y los dedos se vuelven extremadamente gruesos, de modo que las manos tienen casi el doble de tamaño normal. Además de estos efectos, los cambios en las vértebras normalmente provocan una espalda encorvada, que se conoce clínicamente como *cifosis*. Finalmente, muchos órganos de tejidos blandos, como la lengua, el hígado y especialmente los riñones, se agrandan mucho.

Posible papel de la secreción disminuida de hormona del crecimiento en la causa de cambios asociados con el envejecimiento

En las personas que han perdido la capacidad de secretar GH, algunas características del proceso de envejecimiento se aceleran. Por ejemplo, una persona de 50 años que ha estado sin GH durante muchos años puede tener la apariencia de una persona de 65 años o más. El aspecto envejecido parece deberse principalmente a la disminución de la deposición de proteínas en la mayoría de los tejidos del cuerpo y al aumento de la deposición de grasa en su lugar. Los efectos físicos y fisiológicos son un aumento de las arrugas de la piel, una disminución del ritmo de funcionamiento de algunos de los órganos y una disminución de la masa y la fuerza muscular.

A medida que uno envejece, la concentración plasmática promedio de hormona del crecimiento en una persona normal cambia aproximadamente de la siguiente manera:

Años de edad)	ng / ml
5 hasta 20	6
20 hasta 40	3
40 hasta 70	1,6

Por lo tanto, es posible que algunos de los efectos normales del envejecimiento sean el resultado de una secreción disminuida de la hormona del crecimiento. De hecho, algunos estudios de la terapia con hormona del crecimiento en personas mayores han demostrado tres efectos beneficiosos importantes: (1) aumento de la deposición de proteínas en el cuerpo, especialmente en los músculos; (2) disminución de los depósitos de grasa; y (3) una sensación de aumento de energía. Sin embargo, otros estudios han demostrado que el tratamiento de pacientes de edad avanzada con GH recombinante puede producir varios efectos adversos indeseables que incluyen resistencia a la insulina y diabetes, edema, síndrome del túnel carpiano y artralgias (dolor articular). Por lo tanto, la terapia con GH recombinante generalmente no se recomienda para su uso en pacientes ancianos sanos con función endocrina normal.



Figura 76-9. Paciente con acromegalia. *(Cortesía del Dr. Vishnu Garla.)*

GLÁNDULA PITUITARIA POSTERIOR Y SU RELACIÓN CON EL HIPOTÁLAMO

los *glándula pituitaria posterior,* también llamado el *neurohipófisis,* se compone principalmente de células gliales llamadas *pituicitos.* Los pituicitos no secretan hormonas; actúan simplemente como una estructura de soporte para un gran número de *fibras nerviosas terminales* y *terminaciones nerviosas terminales* de los tractos nerviosos que se originan en el *supraóptico* y *núcleos paraventriculares* del hipotálamo, como se muestra en **Figura 76-10.**. Estos tractos pasan a la neurohipófisis a través del *tallo pituitario* (tallo hipofisario). Las terminaciones nerviosas son protuberancias bulbosas que contienen muchos gránulos secretores. Estas terminaciones se encuentran en la superficie de los capilares, donde secretan dos hormonas de la hipófisis posterior: (1) *hormona antidiurética* (ADH), también llamado *vasopresina,* y (2) *oxitocina.*

Si el tallo hipofisario se corta por encima de la glándula pituitaria pero todo el hipotálamo se deja intacto, las hormonas hipofisarias posteriores continúan secretándose normalmente, después de una disminución transitoria durante unos días; luego son secretadas por los extremos cortados de las fibras dentro del hipotálamo y no por las terminaciones nerviosas en la hipófisis posterior. La razón de esto es que las hormonas se sintetizan inicialmente en los cuerpos celulares de los núcleos supraóptico y paraventricular y luego se transportan en combinación con proteínas "portadoras" llamadas *neurofisinas* hasta las terminaciones nerviosas en la glándula pituitaria posterior, requiriendo varios días para llegar a la glándula.

La ADH se forma principalmente en los núcleos supraópticos, mientras que la oxitocina se forma principalmente en los núcleos paraventriculares. Cada uno de estos núcleos puede sintetizar aproximadamente una sexta parte de la segunda hormona que de su hormona principal.

Cuando los impulsos nerviosos se transmiten hacia abajo a lo largo de las fibras desde los núcleos supraóptico o paraventricular, la hormona se libera inmediatamente de los gránulos secretores en las terminaciones nerviosas mediante el mecanismo secretor habitual de *exocitosis* y se absorbe en los capilares adyacentes. Tanto la neurofisina como la hormona se secretan juntas, pero debido a que están unidas entre sí de forma débil, la hormona se separa casi de inmediato. La neurofisina no tiene ninguna función conocida después de salir de las terminales nerviosas.

Estructuras químicas de la hormona antidiurética y la oxitocina

Tanto la oxitocina como la ADH (vasopresina) son polipéptidos y cada uno contiene nueve aminoácidos. Sus secuencias de aminoácidos son las siguientes:

Vasopresina: Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-GlyNH_2

Oxitocina: Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-GlyNH_2

Tenga en cuenta que estas dos hormonas son casi idénticas excepto que en vasopresina, fenilalanina y arginina reemplazan isoleucina y leucina de la molécula de oxitocina. La similitud de las moléculas explica sus similitudes funcionales parciales.

FUNCIONES FISIOLÓGICAS DE LA HORMONA ANTIDIURÉTICA

La inyección de cantidades extremadamente diminutas de ADH, tan pequeñas como 2 nanogramos, puede causar una disminución de la excreción de agua por los riñones (antidiuresis). Este efecto antidiurético se analiza en los capítulos 28 y 29. Brevemente, en ausencia de ADH, los túbulos y conductos colectores se vuelven casi impermeables al agua, lo que evita la reabsorción significativa de agua y, por lo tanto, permite una pérdida extrema.

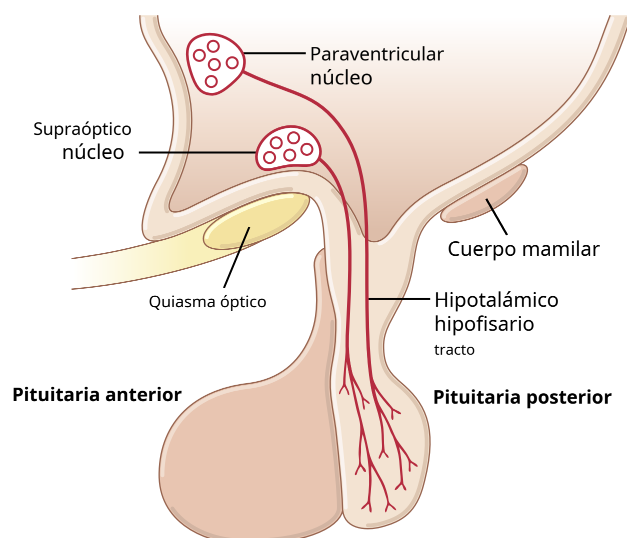


Figura 76-10. Control hipotalámico de la hipófisis posterior.

de agua en la orina, lo que también causa una dilución extrema de la orina, una condición llamada *diabetes insípida central.* Por el contrario, en presencia de altos niveles de ADH, la permeabilidad de los conductos colectores y los túbulos al agua aumenta enormemente y permite que la mayor parte del agua se reabsorba a medida que el líquido tubular pasa a través de estos conductos, conservando así el agua en el cuerpo y produciendo una gran cantidad de agua. orina concentrada.

Sin ADH, las membranas luminales de las células epiteliales tubulares de los conductos colectores son casi impermeables al agua. Sin embargo, inmediatamente dentro de la membrana celular hay una gran cantidad de vesículas especiales que tienen poros altamente permeables al agua llamados*acuaporinas* (ver **Figura 28-19.**). Cuando la ADH actúa sobre la célula, primero se combina con receptores de membrana que activan la adenilil ciclasa y provocan la formación de cAMP dentro del citoplasma de la célula tubular. Esta formación provoca la fosforilación de elementos en las vesículas especiales, lo que luego hace que las vesículas se inserten en las membranas celulares apicales, proporcionando así muchas áreas de alta permeabilidad al agua. Todo esto ocurre dentro de los 5 a 10 minutos. Luego, en ausencia de ADH, todo el proceso se invierte en otros 5 a 10 minutos. Por lo tanto, este proceso proporciona temporalmente muchos poros nuevos que permiten la difusión libre de agua desde el líquido tubular a través de las células epiteliales tubulares y hacia el líquido intersticial renal. Luego, el agua se absorbe de los túbulos y conductos colectores por ósmosis, como se explica enCapítulo 29 en relación con el mecanismo de concentración de orina de los riñones.

REGULACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE HORMONAS ANTIDIURÉTICAS

El aumento de la osmolaridad del líquido extracelular estimula la secreción de ADH. Cuando se inyecta una solución electrolítica concentrada en la arteria que irriga el hipotálamo, las neuronas ADH en los núcleos supraóptico y paraventricular transmiten impulsos de inmediato. en la hipófisis posterior para liberar grandes cantidades de ADH en la sangre circulante, a veces aumentando la secreción de ADH hasta 20 veces lo normal. Por el contrario, la inyección de una solución diluida en esta arteria provoca el cese de estos impulsos y, por tanto, el cese casi total de la secreción de ADH. Por lo tanto, la concentración de ADH en los fluidos corporales puede cambiar de pequeñas cantidades a grandes, o viceversa, en solo unos minutos.

En o cerca del hipotálamo hay receptores neuronales modificados llamados *osmorreceptores.* Cuando el líquido extracelular se vuelve demasiado concentrado, el líquido es extraído por ósmosis de la célula osmorreceptora, disminuyendo su tamaño e iniciando señales nerviosas apropiadas en el hipotálamo para causar una secreción adicional de ADH. Por el contrario, cuando el líquido extracelular se diluye demasiado, el agua se mueve por ósmosis en la dirección opuesta, hacia la célula, lo que disminuye la señal de secreción de ADH. Aunque algunos investigadores sitúan estos osmorreceptores en el hipotálamo (en los núcleos supraópticos), otros creen que se localizan en el*organum vasculosum,* una estructura muy vascularizada en la pared anteroventral del tercer ventrículo (región AV3V). Como se discutió enCapítulo 29, las lesiones de la región AV3V alteran en gran medida la secreción de ADH, mientras que la estimulación eléctrica o la estimulación por angiotensina II aumenta la secreción de ADH.

Independientemente del mecanismo, los fluidos corporales concentrados estimulan estos osmorreceptores y la secreción de ADH, mientras que los fluidos corporales diluidos los inhiben, proporcionando un poderoso sistema de control de retroalimentación para controlar la presión osmótica total de los fluidos corporales. EnCapítulo 29.

El volumen sanguíneo bajo y la presión arterial baja estimulan la secreción de ADH: efectos vasoconstrictores de la ADH. Mientras que las concentraciones mínimas de ADH provocan una mayor conservación de agua por parte de los riñones, las concentraciones más altas de ADH tienen un efecto potente de contracción de las arteriolas en todo el cuerpo y, por lo tanto, aumentan la presión arterial. Por esta razón, la ADH también se llama *vasopresina.*

Uno de los estímulos que provocan una secreción intensa de ADH es la disminución del volumen sanguíneo. Esto ocurre fuertemente cuando el volumen de sangre disminuye entre un 15% y un 25% o más; la tasa de secreción a veces se eleva hasta 50 veces la normal.

Las aurículas tienen receptores de estiramiento que se excitan al llenarse en exceso. Cuando se excitan, envían señales al cerebro para inhibir la secreción de ADH. Por el contrario, cuando los receptores no están excitados como resultado de un llenado insuficiente, ocurre lo contrario, con una secreción de ADH muy aumentada. La disminución del estiramiento de los barorreceptores de las regiones carotídea, aórtica y pulmonar también estimula la secreción de ADH. Para obtener más detalles sobre este mecanismo de retroalimentación del volumen sanguíneo y la presión, consulteCapítulo 29.

FUNCIONES FISIOLÓGICAS DE LA OXITOCINA

La oxitocina provoca la contracción del útero de la embarazada. La hormona *oxitocina,* de acuerdo con su nombre, estimula poderosamente la contracción del útero gestante, especialmente hacia el final de la gestación. Por lo tanto, muchos obstetras creen que esta hormona es al menos parcialmente responsable de provocar el nacimiento del bebé. Esta creencia está respaldada por los siguientes hechos: (1) En un animal hipofisectomizado, la duración del trabajo de parto se prolonga, lo que indica un posible efecto de la oxitocina durante el parto; (2) la cantidad de oxitocina en el plasma aumenta durante el trabajo de parto, especialmente durante la última etapa; y (3) la estimulación del cuello uterino en un animal preñado provoca señales nerviosas que pasan al hipotálamo y provocan un aumento de la secreción de oxitocina. Estos efectos y este posible mecanismo para ayudar en el proceso del nacimiento se analizan con más detalle en el capítulo 83.

La oxitocina ayuda a expulsar la leche por los senos. La oxitocina también juega un papel especialmente importante en la lactancia, un papel que se comprende mucho mejor que su papel en el parto. En la lactancia, la oxitocina hace que la leche se extraiga de los alvéolos hacia los conductos del pecho para que el bebé pueda obtenerla succionando.

Este mecanismo funciona de la siguiente manera: el estímulo de succión en el pezón de la mama hace que las señales se transmitan a través de los nervios sensoriales a las neuronas de oxitocina en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo, lo que provoca la liberación de oxitocina por la glándula pituitaria posterior. La oxitocina luego es transportada por la sangre a los senos, donde causa la contracción de*células mioepiteliales* que se encuentran fuera y forman una celosía que rodea los alvéolos de las glándulas mamarias. En menos de un minuto después del inicio de la succión, la leche comienza a fluir. Este mecanismo se llama*bajada de leche* o *eyección de leche.* Se trata con más detalle en el capítulo 83 en relación con la fisiología de la lactancia.

Bibliografía

Aguiar-Oliveira MH, Bartke A: Deficiencia de la hormona del crecimiento: salud y longevidad. Endocr Rev 40: 575, 2019.

Allen DB, Cuttler L: práctica clínica. Baja estatura en los desafíos y elecciones de la niñez. N Engl J Med 368: 1220, 2013.

Bartke A, Sun LY, Longo V: Señalización somatotrópica: compensaciones entre crecimiento, desarrollo reproductivo y longevidad. Physiol Rev 93: 571, 2013.

Beckers A, Petrossians P, Hanson J, Daly AF: Las causas y consecuencias del gigantismo pituitario. Nat Rev Endocrinol 14: 705, 2018. Brown CH: neuronas magnocelulares y función de la hipófisis posterior. Compr Physiol 6: 1701, 2016.

Cohen LE: talla baja idiopática: una revisión clínica. JAMA 311: 1787, 2014.

Deussing JM, Chen A: La familia de factores liberadores de corticotropina: fisiología de la respuesta al estrés. Physiol Rev 98: 2225, 2018. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G: Prolactina: estructura, función y regulación de la secreción. Physiol Rev 80: 1523, 2000. Gimpl G, Fahrenholz F: El sistema receptor de oxitocina: estructura, función y regulación. Physiol Rev 81: 629, 2001.

Hannon AM, Thompson CJ, Sherlock M: Diabetes en pacientes con acromegalia. Curr Diab Rep 2017 Febrero; 17 (2): 8. doi: 10.1007 / s11892-017-0838-7

Jurek B, Neumann ID: El receptor de oxitocina: de la señalización intracelular al comportamiento. Physiol Rev 98: 1805, 2018.

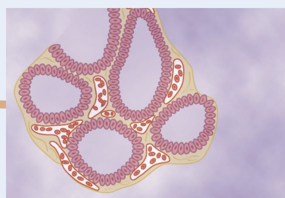
Juul KV, Bichet DG, Nielsen S, Nørgaard JP: Las funciones fisiológicas y fisiopatológicas de los receptores de vasopresina V2 renales y extrarrenales. Am J Physiol Renal Physiol 306: F931, 2014. Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S: Fisiología molecular del equilibrio hídrico. N Engl J Med 372: 1349, 2015.

Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al: Receptores de vasopresina V1a y V1b: de moléculas a sistemas fisiológicos. Physiol Rev 92: 1813, 2012.

Melmed S: patogenia y diagnóstico de la deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos. N Engl J Med 380: 2551, 2019.

Perez-Castro C, Renner U, Haedo MR, et al: Especificidad celular y molecular de la fisiología de la glándula pituitaria. Physiol Rev 92: 1, 2012. Storr HL, Chatterjee S, Metherell LA, et al: Insensibilidad a la GH no clásica: caracterización de anomalías leves de la acción de la GH. Endocr Rev 40: 476, 2019.

Tudor RM, Thompson CJ: Disfunción de la hipófisis posterior después de una lesión cerebral traumática: revisión. Pituitaria 22: 296, 2019.



CAPÍTULO 7 7

UN ITXIV

Tiroides, hormonas metabólicas

La glándula tiroides, ubicada inmediatamente debajo de la laringe a cada lado y anterior a la tráquea, es una de las glándulas endocrinas más grandes y pesa normalmente de 15 a 20 gramos en adultos. La tiroides secreta dos hormonas metabólicas principales,*tiroxina* y *triyodotironina,* comunmente llamado *T_4* y *T_3,* respectivamente. Ambas hormonas aumentan profundamente la tasa metabólica del cuerpo. La falta total de secreción tiroidea suele hacer que la tasa metabólica basal caiga entre un 40% y un 50% por debajo de lo normal, y los excesos extremos de secreción tiroidea pueden aumentar la tasa metabólica basal entre un 60% y un 100% por encima de lo normal. La secreción tiroidea está controlada principalmente por *hormona estimulante de la tiroides* (TSH) secretada por la glándula pituitaria anterior.

La glándula tiroides también secreta *calcitonina,* una hormona implicada en el metabolismo del calcio que se analiza en Capítulo 80.

El propósito de este capítulo es discutir la formación y secreción de hormonas tiroideas, sus funciones metabólicas y la regulación de su secreción.

SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE LAS HORMONAS METABÓLICAS TIROIDES

Aproximadamente el 93% de las hormonas metabólicamente activas secretadas por la glándula tiroides es *tiroxina* y el 7% es *triyodotironina* . Sin embargo, casi toda la tiroxina se convierte eventualmente en triyodotironina en los tejidos, por lo que ambos son funcionalmente importantes. Las funciones de estas dos hormonas son cualitativamente las mismas, pero difieren en rapidez e intensidad de acción. La triyodotironina es aproximadamente cuatro veces más potente que la tiroxina, pero está presente en la sangre en cantidades mucho más pequeñas y persiste durante un tiempo mucho más breve en comparación con la tiroxina.

ANATOMÍA FISIOLÓGICA DE LA GLÁNDULA TIROIDEA

Como se muestra en **Figura 77-1.**, la glándula tiroides está compuesta por un gran número de *folículos* (100-300 micrómetros de diámetro) que están llenos de una sustancia secretora llamada *coloide* y forrado con *células epiteliales cuboidales* que segregan al interior de los folículos. El componente principal del coloide es la glicoproteína grande.*tiroglobulina,* que contiene las hormonas tiroideas. Una vez que la secreción ha entrado en los folículos, debe ser absorbida nuevamente a través del epitelio folicular hacia la sangre antes de que pueda funcionar en el cuerpo. La glándula tiroides tiene un flujo sanguíneo aproximadamente cinco veces mayor que el peso de la glándula por minuto, que es un suministro de sangre tan grande como el de cualquier otra área del cuerpo, con la posible excepción de la corteza suprarrenal.

La glándula tiroides también contiene *Células C* que secretan *calcitonina*, una hormona que contribuye a la regulación de la concentración plasmática de iones calcio, como se analiza en Capítulo 80.

SE REQUIERE YODO PARA LA FORMACIÓN DE TIROXINA

Para formar cantidades normales de tiroxina, se requieren aproximadamente 50 miligramos de yodo ingerido en forma de yoduros. *cada año,* o sobre *1 mg / semana*. Para prevenir la deficiencia de yodo, la sal común de mesa se yoda con aproximadamente 1 parte de yoduro de sodio por cada 100,000 partes de cloruro de sodio.

Destino de los yoduros ingeridos. Los yoduros ingeridos por vía oral se absorben desde el tracto gastrointestinal hacia la sangre aproximadamente de la misma manera que los cloruros. Normalmente, la mayoría de los yoduros se excretan rápidamente por los riñones, pero sólo después de aproximadamente una quinta parte se eliminan selectivamente de la sangre circulante por las células de la glándula tiroides y se utilizan para la síntesis de las hormonas tiroideas.

BOMBA DE YODURO: EL SIMPORTERO DE YODURO DE SODIO (CAPTURA DE YODUROS)

La primera etapa en la formación de hormonas tiroideas, que se muestra en **Figura 77-2**, es el transporte de yoduros desde la sangre hacia las células glandulares tiroideas y los folículos. La membrana basal de la célula tiroidea tiene la capacidad específica de bombear el yoduro de forma activa al interior de la célula. Este bombeo se consigue mediante la acción de un*simportador de yoduro de sodio*, que co-transporta un ión yoduro junto con dos iones sodio a través de la membrana basolateral (plasmática) hacia la célula. La energía para transportar yoduro contra un gradiente de concentración proviene de la adenosina trifosfatasa de sodio y potasio (Na^+-K^+ ATPasa), que bombea sodio fuera de la celda,

estableciendo así una baja concentración de sodio intracelular y un gradiente para facilitar la difusión de sodio en la célula.

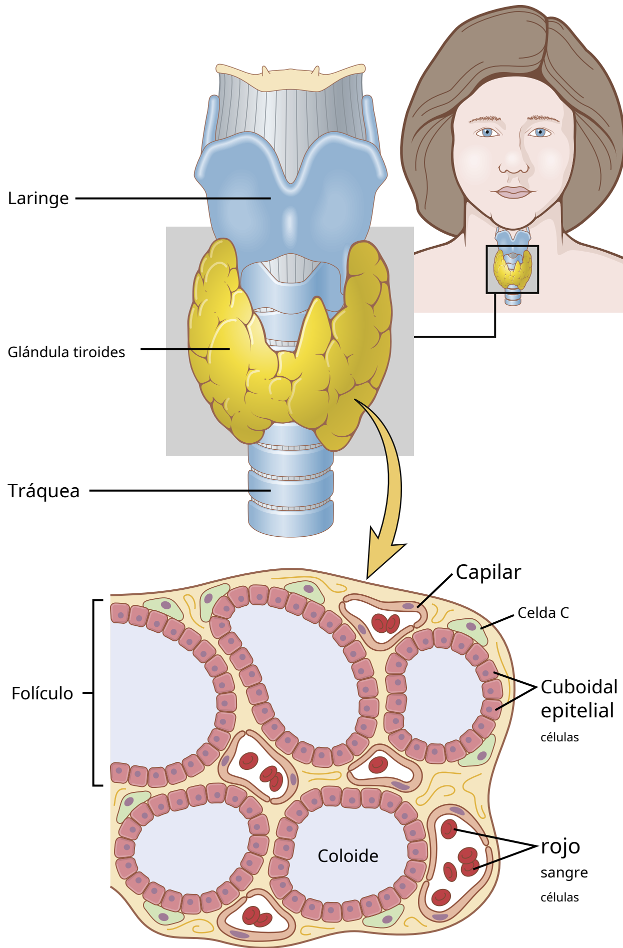


Figura 77-1. Anatomía y apariencia microscópica de la glándula tiroides, que muestra la secreción de tiroglobulina hacia los folículos.

Este proceso de concentrar el yoduro en la célula se llama *atrapamiento de yoduro.* En una glándula normal, la bomba de yoduro concentra el yoduro a aproximadamente 30 veces su concentración en la sangre. Cuando la glándula tiroides se vuelve máximamente activa, esta proporción de concentración puede aumentar hasta 250 veces. La tasa de atrapamiento de yoduro por la tiroides está influenciada por varios factores, el más importante es la concentración de TSH; La TSH estimula y la hipofisectomía disminuye en gran medida la actividad de la bomba de yoduro en las células tiroideas.

El yoduro es transportado fuera de las células tiroideas a través de la membrana apical hacia el folículo por una molécula contratransportadora de iones cloruro yoduro llamada *pendrin*. Las células epiteliales tiroideas también secretan tiroglobulina en el folículo que contiene aminoácidos de tirosina a los que se unirá el yodo, como se explica en la siguiente sección.

TIROGLOBULINA Y FORMACIÓN DE TIROXINA Y TRIIODOTIRONINA

Formación y secreción de tiroglobulina por las células tiroideas. Las células tiroideas son típicas células glandulares secretoras de proteínas, como se muestra en **Figura 77-2**. El retículo endoplásmico y el aparato de Golgi sintetizan y secretan en los folículos una gran molécula de glicoproteína llamada *tiroglobulina,* con un peso molecular de aproximadamente 335.000.

Cada molécula de tiroglobulina contiene aproximadamente 70 aminoácidos de tirosina, y son los principales sustratos que se combinan con el yodo para formar las hormonas tiroideas. Por lo tanto, las hormonas tiroideas se forman*dentro de* la molécula de tiroglobulina. Es decir, las hormonas tiroxina y triyodotironina formadas a partir de los aminoácidos tirosina siguen siendo parte de la molécula de tiroglobulina durante la síntesis de las hormonas tiroideas e incluso después como hormonas almacenadas.
mones en el coloide folicular.

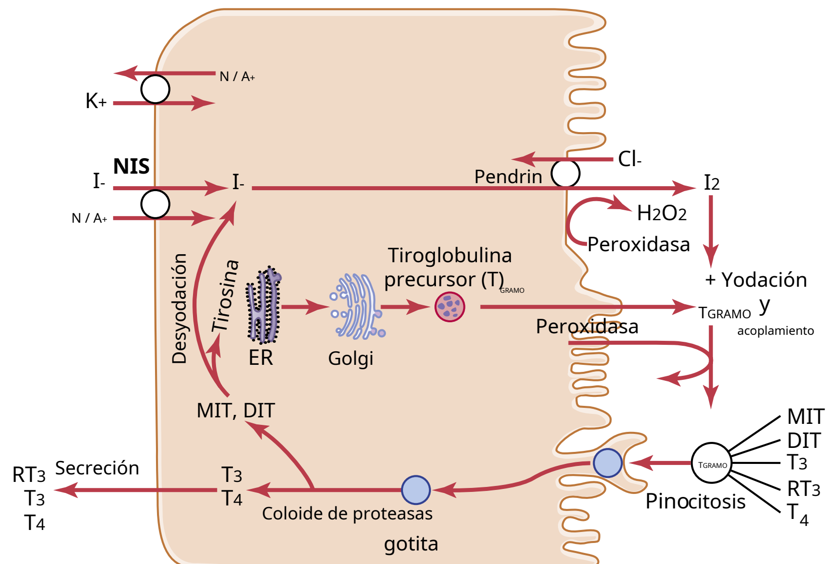


Figura 77-2 Mecanismos celulares tiroideos para el transporte de yodo, la formación de tiroxina y triyodotironina y la liberación de tiroxina y triyodotironina a la sangre. DIT, diyodotirosina; ER, en-retículo doplásmico; I^-, ion yoduro; I_2, yodo; MIT, monoyodotirosina; NIS, simportador de yoduro de sodio; RT_3, triyodotironina inversa; T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina; TGRAMO, tiroglobulina.

Oxidación del ion yoduro. El primer paso esencial en la formación de la hormona tiroidea es la conversión de iones de yoduro en un *forma oxidada de yodo,* ya sea yodo naciente (yo0) o I_3-, que luego es capaz de combinar directamente con el tirosina de aminoácido. Esta oxidación del yodo es promovida por la enzima.*peroxidasa* y su acompañante *peróxido de hidrógeno,* que proporcionan un potente sistema capaz de oxidar yoduros. La peroxidasa está ubicada en la membrana apical de la célula o adherida a ella, proporcionando así el yodo oxidado exactamente en el punto de la célula donde la molécula de tiroglobulina sale del aparato de Golgi y a través de la membrana celular hacia el coloide almacenado de la glándula tiroides. . Cuando el sistema de peroxidasa está bloqueado o cuando está ausente hereditariamente de las células, la tasa de formación de hormonas tiroideas cae a cero.

Yodación de tirosina y formación de hormonas tiroideas: "organización" de la tiroglobulina. La unión del yodo con la molécula de tiroglobulina se llama *organizacion* de la tiroglobulina. El yodo oxidado, incluso en forma molecular, se unirá directa pero lentamente al aminoácido tirosina. En las células tiroideas, sin embargo, el yodo oxidado está asociado con la enzima peroxidasa tiroidea (ver**Figura 77-2**) que hace que el proceso ocurra en segundos o minutos. Por lo tanto, casi tan rápidamente como se libera tiroglobulina desde el aparato de Golgi o como se secreta a través de la membrana celular apical hacia el folículo, el yodo se une con aproximadamente una sexta parte de los aminoácidos de tirosina dentro de la molécula de tiroglobulina.

Figura 77-3. muestra las etapas sucesivas de yodación de tirosina y formación final de tiroxina y triyodotironina. La tirosina se yoda primero para*monoyodotirosina* y luego a *diyodotirosina.* Luego, durante los siguientes minutos, horas e incluso días, más y más residuos de yodotirosina se vuelven *acoplado* uno con el otro.

El principal producto hormonal de la reacción de acoplamiento. es la molécula *tiroxina (T_4),* que se forma cuando se unen dos moléculas de diyodotirosina; el tu-
La roxina sigue siendo parte de la molécula de tiroglobulina. O una molécula de monoyodotirosina se acopla con una molécula cule de diyodotirosina para formar *triyodotironina (T_3),* que representa aproximadamente una quinceava parte de las hormonas finales. Pequeña cantidades de *T inversa3 (RT_3)* están formados por el acoplamiento de diyodotirosina con monoyodotirosina, pero RT_3 no parece tener importancia funcional en humanos.

El almacenamiento de tiroglobulina. La glándula tiroides es inusual entre las glándulas endocrinas por su capacidad para almacenar grandes cantidades de hormonas. Una vez que la síntesis de las hormonas tiroideas ha seguido su curso, cada molécula de tiroglobulina contiene hasta 30 moléculas de tiroxina y algunas moléculas de triyodotironina. De esta forma, las hormonas tiroideas se almacenan en los folículos en una cantidad suficiente para suministrar al cuerpo sus necesidades normales de hormonas tiroideas durante 2 a 3 meses. Por lo tanto, cuando cesa la síntesis de la hormona tiroidea, los efectos fisiológicos de la deficiencia no se observan durante varios meses.

LIBERACIÓN DE TIROXINA Y TRIIODOTIRONINA DE LA GLÁNDULA TIROIDEA

La mayor parte de la tiroglobulina no se libera en la sangre circulante; en cambio, la tiroxina y la triyodotironina se escinden de la molécula de tiroglobulina y luego se liberan estas hormonas libres. Este proceso ocurre de la siguiente manera: la superficie apical de las células tiroideas envía extensiones de pseudópodos que se cierran alrededor de pequeñas porciones del coloide para formar*vesículas pinocíticas* que entran en el ápice de la célula tiroidea. Luego*lisosomas* en el citoplasma celular se fusionan inmediatamente con estas vesículas para formar vesículas digestivas que contienen enzimas digestivas de los lisosomas mezclados con el coloide. Múltiple*proteasas* entre las enzimas digieren las moléculas de tiroglobulina y liberan tiroxina y triyodotironina en forma libre, que luego se difunden a través de la base de la célula tiroidea hacia los capilares circundantes. Por lo tanto, las hormonas tiroideas se liberan a la sangre.

Parte de la tiroglobulina en el coloide ingresa a la célula tiroidea por *endocitosis* después de atar a *megalin*, una proteína ubicada en la membrana del lumen de las células. El complejo de megalina-tiroglobulina luego es transportado a través de la célula por*transcitosis* a la membrana basolateral, donde un

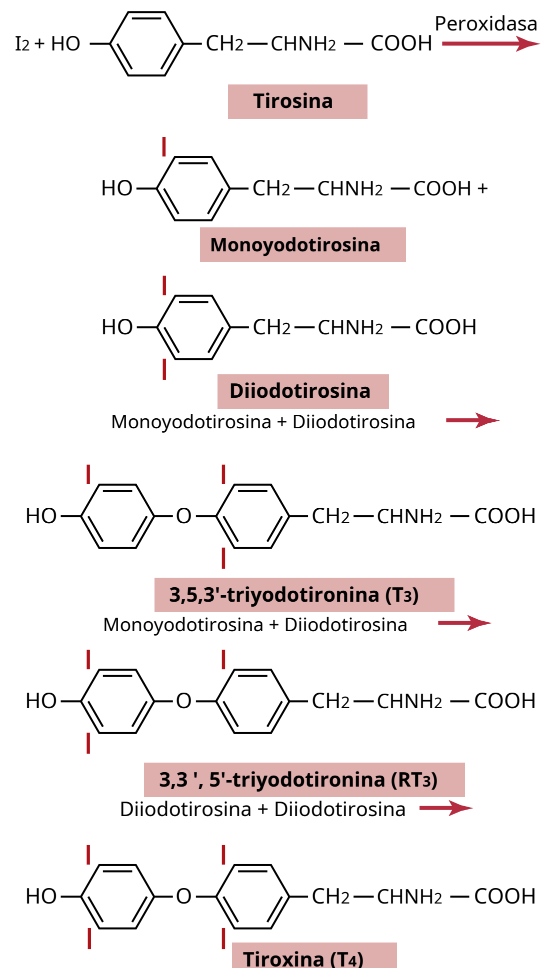


Figura 77-3. Química de la formación de tiroxina y triyodotironina.

parte de la megalina permanece unida a la tiroglobulina y se libera en la sangre capilar.

Aproximadamente tres cuartas partes de la tirosina yodada en la tiroglobulina nunca se convierten en hormonas tiroideas, sino que siguen siendo monoyodotirosina y diyodotirosina. Durante la digestión de la molécula de tiroglobulina para provocar la liberación de tiroxina y triyodotironina, estas tirosinas yodadas también se liberan de las moléculas de tiroglobulina. Sin embargo, no se secretan en la sangre. En cambio, su yodo se escinde de ellos por un *enzima desyodasa* eso hace que prácticamente todo este yodo esté disponible nuevamente para reciclar dentro de la glándula para formar hormonas tiroideas adicionales. La ausencia congénita de esta enzima desyodasa puede causar deficiencia de yodo debido al fracaso de este proceso de reciclaje.

Tasa diaria de secreción de tiroxina y triyodotironina. Aproximadamente el 93% de la hormona tiroidea liberada por la glándula tiroides es normalmente tiroxina y solo el 7% es triyodotironina. Sin embargo, durante los días siguientes, aproximadamente la mitad de la tiroxina se desyoda lentamente para formar triyodotironina adicional. Por lo tanto, la hormona finalmente entregada y utilizada por los tejidos es principalmente triyodotironina, un total de aproximadamente 35 µg de triyodotironina por día.

TRANSPORTE DE TIROXINA Y TRIIODOTIRONINA A LOS TEJIDOS

La tiroxina y la triyodotironina están unidas a las proteínas plasmáticas. Al ingresar a la sangre, más del 99% de la tiroxina y triyodotironina se combinan inmediatamente con varias de las proteínas plasmáticas, todas las cuales son sintetizadas por el hígado. Se combinan principalmente con *globulina fijadora de tiroxina* y mucho menos con *prealbúmina fijadora de tiroxina* y *albúmina*.

La tiroxina y la triyodotironina se liberan lentamente a las células de los tejidos. Debido a la alta afinidad de las proteínas que se unen al plasma por las hormonas tiroideas, estas sustancias, en particular la tiroxina, se liberan lentamente a las células de los tejidos. La mitad de la tiroxina en la sangre se libera a las células de los tejidos aproximadamente cada 6 días, mientras que la mitad de la triyodotironina, debido a su menor afinidad, se libera a las células en aproximadamente 1 día.

Al entrar en las células del tejido, tanto la tiroxina como la triyodotironina se unen nuevamente a las proteínas intracelulares, y la tiroxina se une con más fuerza que la triyodotironina. Por lo tanto, se almacenan nuevamente, pero esta vez en las células diana, y se usan lentamente durante un período de días o semanas.

Las hormonas tiroideas tienen un inicio lento y una acción de larga duración. Después de la inyección de una gran cantidad de tiroxina en un ser humano, esencialmente no se puede discernir ningún efecto sobre la tasa metabólica durante 2 a 3 días, lo que demuestra que hay una *largo período de latencia*

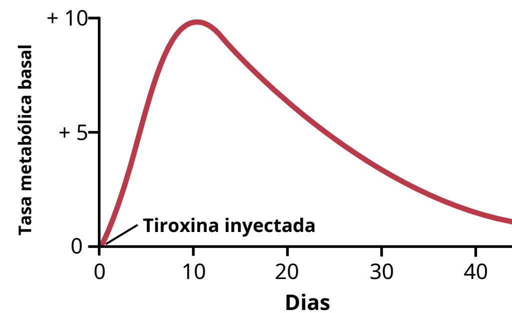


Figura 77-4. Efecto prolongado aproximado sobre la tasa metabólica basal causado por la administración de una sola dosis grande de tiroxina.

antes de que comience la actividad de la tiroxina. Una vez que comienza la actividad, aumenta progresivamente y alcanza un máximo en 10 a 12 días, como se muestra en**Figura 77-4.**. A partir de entonces, disminuye con una vida media de aproximadamente 15 días. Parte de la actividad persiste durante 6 semanas a 2 meses.

Las acciones de la triyodotironina ocurren aproximadamente cuatro veces más rápido que las de la tiroxina, con un período de latencia tan corto como de 6 a 12 horas y la actividad celular máxima ocurre dentro de 2 a 3 días.

La mayor parte de la latencia y el período de acción prolongado de estas hormonas probablemente se deben a su unión con proteínas tanto en el plasma como en las células de los tejidos, seguida de su liberación lenta. Sin embargo, veremos en discusiones posteriores que parte del período latente también resulta de la forma en que estas hormonas realizan sus funciones en las células.

FUNCIONES FISIOLÓGICAS DE LAS HORMONAS TIROIDES

LAS HORMONAS TIROIDES AUMENTAN LA TRANSCRIPCIÓN DE MUCHOS GENES

El efecto general de la hormona tiroidea es activar la transcripción nuclear de muchos genes (**Figura 77-5.**). Por lo tanto, en prácticamente todas las células del cuerpo se sintetizan un gran número de enzimas proteicas, proteínas estructurales, proteínas de transporte y otras sustancias. El resultado neto es un aumento generalizado de la actividad funcional en todo el cuerpo.

La mayor parte de la tiroxina secretada por la tiroides se convierte en triyodotironina. Antes de actuar sobre los genes para aumentar la transcripción genética, se elimina un yoduro de casi toda la tiroxina, formando así triyodotironina. Los receptores de hormonas tiroideas intracelulares tienen una alta afinidad por la triyodotironina. En consecuencia, más del 90% de la hormona tiroidea que se une a los receptores es triyodotironina.

Las hormonas tiroideas activan los receptores nucleares. Los receptores de la hormona tiroidea están unidos a las cadenas genéticas del ADN o se encuentran cerca de ellas. El receptor de la hormona tiroidea generalmente forma un

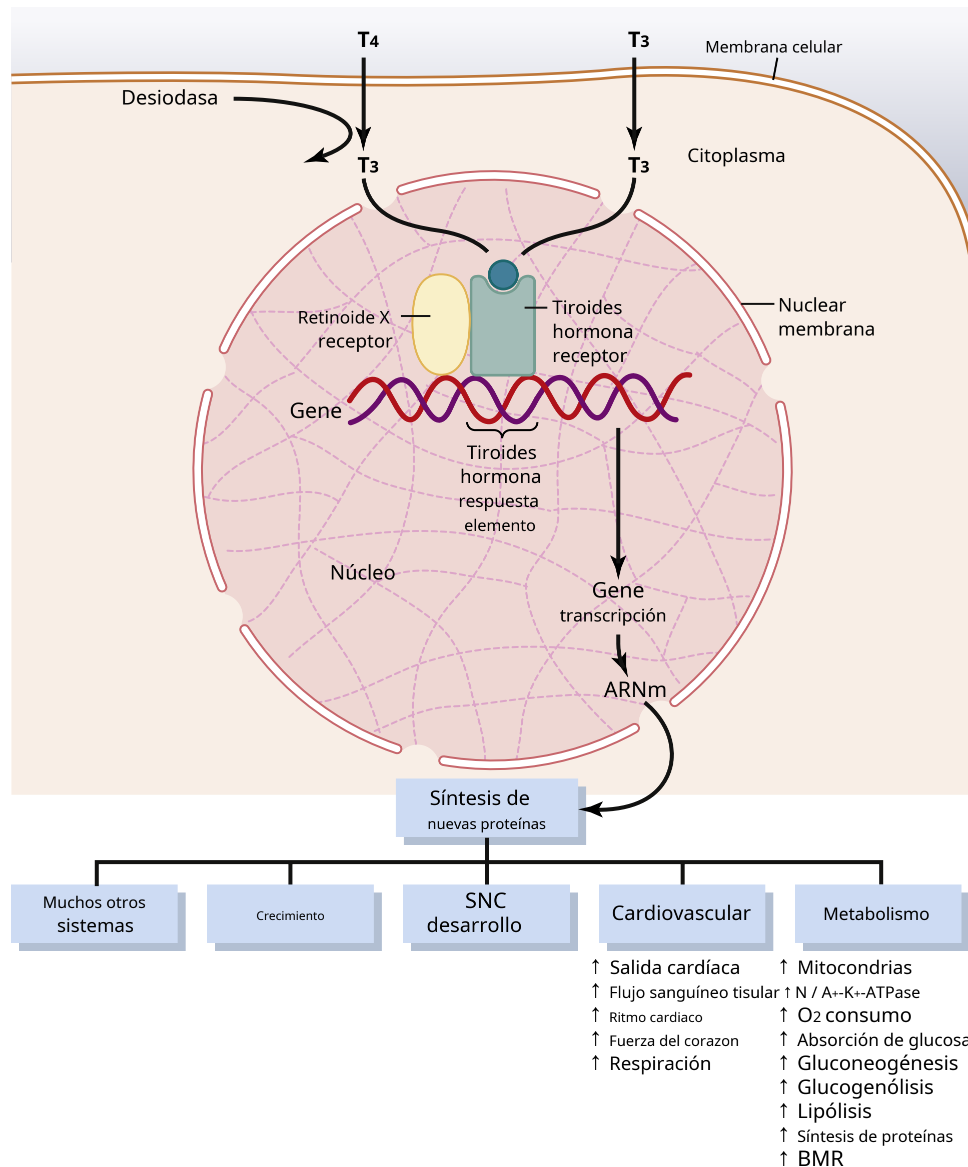


Figura 77-5. Activación de la hormona tiroidea de las células diana. Tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) ingresan a la membrana celular por un portador mediado proceso de transporte dependiente del trifosfato de adenosina. Gran parte de la T_4 se desyoda para formar T_3, que interactúa con el receptor de la hormona tiroidea, unido como un heterodímero con un receptor X retinoide, del elemento de respuesta de la hormona tiroidea del gen. Esta acción causa aumenta o disminuye la transcripción de genes que conducen a la formación de proteínas, produciendo así la respuesta de la hormona tiroidea de la célula. Se muestran las acciones de la hormona tiroidea en las células de varios sistemas diferentes. TMB: tasa metabólica basal; SNC, sistema nervioso central; ARNm, ácido ribonucleico mensajero; N / A^+-K^+-ATPasa, sodio-potasio-adenosina trifosfatasa.

heterodímero con *receptor de retinoide X* (RXR) en específico *elementos de respuesta de la hormona tiroidea* en el ADN. Después de unirse a la hormona tiroidea, los receptores se activan e inician el proceso de transcripción. A continuación, se forman un gran número de diferentes tipos de ARN mensajero, seguidos en unos pocos minutos u horas por la traducción del ARN en los ribosomas citoplasmáticos para formar cientos de nuevas proteínas intracelulares. Sin embargo, no todas las proteínas aumentan en porcentajes similares; algunas aumentan solo ligeramente y otras al menos hasta seis veces. La mayoría de las acciones de la hormona tiroidea son el resultado de las funciones enzimáticas y de otro tipo posteriores de estas nuevas proteínas.

Las hormonas tiroideas también parecen tener *no genómico* efectos celulares que son independientes de sus efectos sobre la transcripción de genes. Por ejemplo, algunos efectos de las hormonas tiroideas ocurren en cuestión de minutos, demasiado rápido para ser explicados por cambios en la síntesis de proteínas, y no se ven afectados por inhibidores de la transcripción y traducción de genes. Tales acciones se han descrito en varios tejidos, incluidos el corazón y la hipófisis, así como el tejido adiposo. El sitio de acción de la hormona tiroidea no genómica parece ser la membrana plasmática, el citoplasma y quizás algunos orgánulos celulares como las mitocondrias. Las acciones no genómicas de la hormona tiroidea incluyen la regulación de los canales iónicos y la fosforilación oxidativa y parecen implicar la activación de mensajeros secundarios intracelulares como los cíclicos.

cascadas de señalización de adenosina monofosfato (cAMP) o proteína quinasa.

LAS HORMONAS TIROIDES AUMENTAN LA ACTIVIDAD METABÓLICA CELULAR

Las hormonas tiroideas aumentan las actividades metabólicas de casi todos los tejidos del cuerpo. La tasa metabólica basal puede aumentar entre un 60% y un 100% por encima de lo normal cuando se secretan grandes cantidades de hormonas tiroideas. La tasa de utilización de los alimentos para obtener energía se acelera enormemente. Aunque la tasa de síntesis de proteínas aumenta, al mismo tiempo también aumenta la tasa de catabolismo de proteínas. La tasa de crecimiento de los jóvenes se acelera enormemente. Se excitan los procesos mentales y aumentan las actividades de la mayoría de las demás glándulas endocrinas.

Las hormonas tiroideas aumentan el número y la actividad de las mitocondrias. Cuando se administra tiroxina o triyodotironina a un animal, las mitocondrias en la mayoría de las células del cuerpo del animal aumentan de tamaño y número. Además, el área de superficie total de la membrana de las mitocondrias aumenta casi directamente en proporción al aumento de la tasa metabólica de todo el animal. Por lo tanto, una de las principales funciones de la tiroxina podría ser simplemente aumentar el número y la actividad de las mitocondrias, lo que a su vez aumenta la tasa de formación de trifosfato de adenosina para energizar la función celular. Sin embargo, los aumentos en el número y la actividad de las mitocondrias podrían ser el *resultado* del aumento de la actividad de las células, así como la causa del aumento.

Las hormonas tiroideas aumentan el transporte activo de iones a través de las membranas celulares. Una de las enzimas que aumenta su actividad en respuesta a la hormona tiroidea es *N / A+-K+ ATPasa*. Este aumento de actividad, a su vez, aumenta la velocidad de transporte de iones de sodio y potasio a través de las membranas celulares de algunos tejidos. Debido a que este proceso usa energía y aumenta la cantidad de calor producido en el cuerpo, se ha sugerido que este podría ser uno de los mecanismos por los cuales la hormona tiroidea aumenta la tasa metabólica del cuerpo. De hecho, la hormona tiroidea también hace que las membranas celulares de la mayoría de las células pierdan iones de sodio, lo que activa aún más la bomba de sodio y aumenta aún más la producción de calor.

EFECTO DE LA HORMONA TIROIDEA SOBRE EL CRECIMIENTO

La hormona tiroidea tiene efectos tanto generales como específicos sobre el crecimiento. Por ejemplo, se sabe desde hace mucho tiempo que la hormona tiroidea es esencial para el cambio metamórfico del renacuajo en rana.

En los seres humanos, el efecto de la hormona tiroidea sobre el crecimiento se manifiesta principalmente en los niños en crecimiento. En los niños con hipotiroidismo, la tasa de crecimiento se retrasa mucho. En los niños con hipertiroidismo, a menudo ocurre un crecimiento esquelético excesivo, lo que hace que el niño sea considerablemente más alto a una edad más temprana. Sin embargo, los huesos también maduran más rápidamente y las epífisis se cierran a una edad temprana, por lo que la duración del crecimiento y la eventual altura del adulto en realidad pueden acortarse.

Un efecto importante de la hormona tiroidea es promover el crecimiento y desarrollo del cerebro durante la vida fetal y durante los primeros años de vida posnatal. Si el feto no secreta cantidades suficientes de hormona tiroidea, el crecimiento y la maduración del cerebro antes y después del nacimiento se retrasan mucho y el cerebro permanece más pequeño de lo normal. glándula permanecerá mentalmente deficiente durante toda la vida. Esta condición se analiza más adelante en el capítulo.

EFECTOS DE LA HORMONA TIROIDEA SOBRE FUNCIONES ESPECÍFICAS DEL CUERPO

Estimulación del metabolismo de carbohidratos. La hormona tiroidea estimula casi todos los aspectos del metabolismo de los carbohidratos, incluida la absorción rápida de glucosa por las células, la glucólisis mejorada, la gluconeogénesis mejorada, la tasa de absorción aumentada del tracto gastrointestinal e incluso la secreción de insulina aumentada con sus efectos secundarios resultantes sobre el metabolismo de los carbohidratos. Todos estos efectos probablemente sean el resultado del aumento general de las enzimas metabólicas celulares causado por la hormona tiroidea.

Estimulación del metabolismo de las grasas. Básicamente, todos los aspectos del metabolismo de las grasas también se mejoran con la hormona tiroidea. En particular, los lípidos se movilizan rápidamente desde el tejido graso, lo que reduce las reservas de grasa del cuerpo en mayor medida que casi cualquier otro elemento tisular. La movilización de lípidos del tejido graso también aumenta la concentración de ácidos grasos libres en el plasma y acelera en gran medida la oxidación de los ácidos grasos libres por las células.

Efecto sobre las grasas plasmáticas y hepáticas. *Aumentado* hormona tiroidea *disminuye* las concentraciones de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos en el plasma, aunque *aumenta* los ácidos grasos libres. En cambio,*disminuido* secreción de tiroides en gran medida *aumenta* las concentraciones plasmáticas de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos y casi siempre también causa un depósito excesivo de grasa en el hígado. El gran aumento del colesterol plasmático circulante en el hipotiroidismo prolongado a menudo se asocia con aterosclerosis grave, como se analiza en
Capítulo 69.

Uno de los mecanismos por los cuales la hormona tiroidea disminuye la concentración plasmática de colesterol es aumentar significativamente la secreción de colesterol en la bilis y la consecuente pérdida en las heces. Un posible mecanismo para el aumento de la secreción de colesterol es que la hormona tiroidea induce un mayor número de receptores de lipoproteínas de baja densidad en las células hepáticas, lo que conduce a la eliminación rápida de las lipoproteínas de baja densidad del plasma por el hígado y la posterior secreción de colesterol en estas lipoproteínas por las células del hígado.

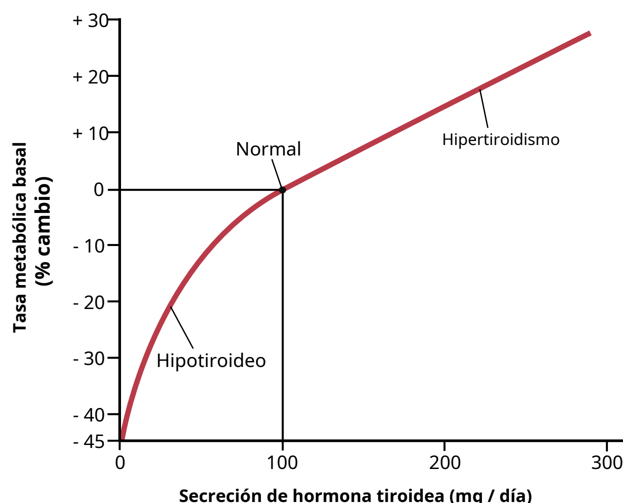


Figura 77-6. Relación aproximada de la tasa diaria de hormonas tiroideas mone (T_3, triyodotironina y T_4, tiroxina) al cambio porcentual en la tasa metabólica basal, en comparación con lo normal.

Mayor necesidad de vitaminas. Debido a que la hormona tiroidea aumenta las cantidades de muchas enzimas corporales y debido a que las vitaminas son partes esenciales de algunas de las enzimas o coenzimas, la hormona tiroidea aumenta la necesidad de vitaminas. Por tanto, puede producirse una deficiencia relativa de vitaminas cuando se secreta un exceso de hormona tiroidea, a menos que al mismo tiempo se disponga de mayores cantidades de vitaminas.

Aumento de la tasa metabólica basal. Debido a que la hormona tiroidea aumenta el metabolismo en casi todas las células del cuerpo, cantidades excesivas de la hormona pueden aumentar ocasionalmente la tasa metabólica basal entre un 60% y un 100% por encima de lo normal. Por el contrario, cuando no se produce hormona tiroidea, la tasa metabólica basal cae a casi la mitad de lo normal.
Figura 77-6. muestra la relación aproximada entre el suministro diario de hormonas tiroideas y la tasa metabólica basal. Se requieren cantidades extremas de hormonas para causar altas tasas metabólicas basales.

Disminución del peso corporal. Una cantidad muy elevada de hormona tiroidea casi siempre reduce el peso corporal, y una cantidad muy reducida de hormona tiroidea casi siempre aumenta el peso corporal. Sin embargo, estos efectos no siempre ocurren porque la hormona tiroidea también aumenta el apetito, lo que puede contrarrestar el cambio en la tasa metabólica.

Aumento del flujo sanguíneo y del gasto cardíaco. El aumento del metabolismo en los tejidos provoca una utilización más rápida de oxígeno de lo normal y una mayor liberación de los productos finales metabólicos de los tejidos. Estos efectos provocan vasodilatación en la mayoría de los tejidos corporales, aumentando así el flujo sanguíneo. La velocidad del flujo sanguíneo en la piel aumenta especialmente debido a la mayor necesidad de eliminar el calor del cuerpo. Como consecuencia del aumento del flujo sanguíneo, el gasto cardíaco también aumenta, a veces subiendo al 60% o más por encima de lo normal cuando hay un exceso de hormona tiroidea y se reduce a solo el 50% de lo normal en el hipotiroidismo severo.

Aumento de la frecuencia cardíaca. La frecuencia cardíaca aumenta considerablemente más bajo la influencia de la hormona tiroidea de lo que cabría esperar del aumento del gasto cardíaco. Por tanto, la hormona tiroidea parece tener un efecto directo sobre la excitabilidad del corazón, lo que a su vez aumenta la frecuencia cardíaca. Este efecto es especialmente importante porque la frecuencia cardíaca es uno de los signos físicos sensibles que utiliza el médico para determinar si un paciente tiene una producción excesiva o disminuida de hormona tiroidea.

Aumento de la fuerza del corazón. Un ligero exceso de hormona tiroidea puede aumentar la fuerza del corazón. Este efecto es análogo al aumento de la fuerza cardíaca que se produce en las fiebres leves y durante el ejercicio. Sin embargo, cuando la hormona tiroidea aumenta notablemente, la fuerza del músculo cardíaco se deprime debido al catabolismo excesivo de proteínas a largo plazo. De hecho, algunos pacientes gravemente tirotóxicos mueren por descompensación cardíaca secundaria a insuficiencia miocárdica y al aumento de la carga de trabajo cardíaca impuesta por el aumento del gasto cardíaco.

Presión arterial normal. los *significar* la presión arterial generalmente permanece aproximadamente normal después de la administración de hormona tiroidea. Debido al aumento del flujo sanguíneo a través de los tejidos entre los latidos del corazón, la presión del pulso a menudo aumenta, con la presión sistólica elevada de 10 a 15 mm Hg en el hipertiroidismo y la presión diastólica reducida en una cantidad correspondiente.

Mayor respiración. El aumento de la tasa de metabolismo aumenta la utilización de oxígeno y la formación de dióxido de carbono; estos efectos activan todos los mecanismos que aumentan la frecuencia y la profundidad de la respiración.

Mayor motilidad gastrointestinal. Además del aumento del apetito y la ingesta de alimentos, que se ha discutido, la hormona tiroidea aumenta la secreción de jugos digestivos y la motilidad del tracto gastrointestinal. Por lo tanto, el hipertiroidismo a menudo produce diarrea, mientras que la falta de hormona tiroidea puede causar estreñimiento.

Efectos excitadores sobre el sistema nervioso central. En general, la hormona tiroidea aumenta la rapidez de la cerebración, aunque los procesos de pensamiento pueden disociarse; por el contrario, la falta de hormona tiroidea disminuye la rapidez de la cerebración. Es probable que una persona con hipertiroidismo esté extremadamente nerviosa y tenga muchas tendencias psiconeuróticas, como complejos de ansiedad, preocupación extrema y paranoia.

Efecto sobre la función de los músculos. Un ligero aumento de la hormona tiroidea suele hacer que los músculos reaccionen con vigor pero, con un exceso de hormona tiroidea, la

los músculos se debilitan debido al catabolismo excesivo de proteínas. Por el contrario, la falta de hormona tiroidea hace que los músculos se vuelvan lentos y se relajen lentamente después de una contracción.

Temblor muscular. Uno de los signos más característicos del hipertiroidismo es un temblor muscular fino. Este síntoma no es el temblor grueso que ocurre en la enfermedad de Parkinson o cuando una persona tiembla porque ocurre con una frecuencia rápida de 10 a 15 veces por segundo. El temblor se puede observar fácilmente colocando una hoja de papel sobre los dedos extendidos y observando el grado de vibración del papel. Se cree que este temblor es causado por una mayor reactividad de las sinapsis neuronales en las áreas de la médula espinal que controlan el tono muscular. El temblor es un medio importante para evaluar el grado de efecto de la hormona tiroidea en el sistema nervioso central.

Efecto sobre el sueño. Debido al efecto agotador de la hormona tiroidea sobre la musculatura y el sistema nervioso central, las personas con hipertiroidismo a menudo tienen una sensación de cansancio constante, pero debido a los efectos excitables de la hormona tiroidea sobre las sinapsis, es difícil conciliar el sueño. Por el contrario, la somnolencia extrema es característica del hipotiroidismo, y el sueño a veces dura de 12 a 14 horas al día.

Efecto sobre otras glándulas endocrinas. El aumento de la hormona tiroidea aumenta las tasas de secreción de varias otras glándulas endocrinas, pero también aumenta la necesidad de los tejidos de las hormonas. Por ejemplo, el aumento de la secreción de tiroxina aumenta la tasa de metabolismo de la glucosa en casi todo el cuerpo y, por lo tanto, provoca la correspondiente necesidad de un aumento de la secreción de insulina por parte del páncreas. Además, la hormona tiroidea aumenta muchas actividades metabólicas relacionadas con la formación de hueso y, como consecuencia, aumenta la necesidad de hormona paratiroidea. La hormona tiroidea también aumenta la velocidad a la que el hígado inactiva los glucocorticoides suprarrenales. Esta mayor tasa de inactivación conduce a un aumento por retroalimentación de la producción de hormona adrenocorticotrópica por la hipófisis anterior y, por lo tanto, a una mayor tasa de secreción de glucocorticoides por las glándulas suprarrenales.

Efecto de la hormona tiroidea sobre la función sexual. Para una función sexual normal, la secreción tiroidea debe ser aproximadamente normal. En los hombres, es probable que la falta de hormona tiroidea cause pérdida de la libido; un gran exceso de la hormona, sin embargo, a veces causa impotencia.

En las mujeres, la falta de hormona tiroidea a menudo causa *menorragia* y *polimenorrea*es decir, sangrado menstrual excesivo y frecuente, respectivamente. Sin embargo, por extraño que parezca, en otras mujeres la falta de hormona tiroidea puede causar períodos irregulares y, en ocasiones, incluso*amenorrea* (ausencia de sangrado menstrual).

Es probable que el hipotiroidismo en las mujeres, como en los hombres, provoque una disminución considerable de la libido. Para hacer la foto aún más confuso, en mujeres con hipertiroidismo, *oligomenorrea* (sangrado muy reducido) es común y ocasionalmente ocurre amenorrea.

La acción de la hormona tiroidea sobre las gónadas no puede atribuirse a una función específica, pero probablemente sea el resultado de una combinación de efectos metabólicos directos sobre las gónadas, así como efectos de retroalimentación excitadores e inhibidores que operan a través de las hormonas de la pituitaria anterior que controlan las funciones sexuales.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE HORMONA TIROIDEA

Para mantener niveles normales de actividad metabólica en el cuerpo, se debe secretar en todo momento exactamente la cantidad correcta de hormona tiroidea; Para lograr este nivel ideal de secreción, operan mecanismos de retroalimentación específicos a través del hipotálamo y la glándula pituitaria anterior para controlar la tasa de secreción tiroidea. Estos mecanismos se describen en las siguientes secciones.

TSH (DE LA GLÁNDULA PITUITARIA ANTERIOR) AUMENTA LA SECRECIÓN DE TIROIDES

TSH, también conocida como *tirotropina,* es una hormona de la pituitaria anterior; es una glicoproteína con un peso molecular de aproximadamente 28.000. Esta hormona, también discutida en Capítulo 75, aumenta la secreción de tiroxina y triyodotironina por la glándula tiroides. Tiene los siguientes efectos específicos sobre la glándula tiroides:

1. *Aumento de la proteólisis de tiroglobulina.* que ya se ha almacenado en los folículos, liberando las hormonas tiroideas a la sangre circulante y disminuyendo la sustancia folicular
2. *Aumento de la actividad de la bomba de yoduro.* lo que aumenta la tasa de "atrapamiento de yoduro" en las células glandulares, a veces aumentando la proporción de concentración de yoduro intracelular a extracelular en la sustancia glandular hasta ocho veces lo normal
3. *Aumento de la yodación de la tirosina.* para formar las hormonas tiroideas
4. *Mayor tamaño y mayor actividad secretora de las células tiroideas.*
5. *Mayor número de células tiroideas.* más un cambio de células cuboidales a columnares y mucho plegamiento del epitelio tiroideo en los folículos

En resumen, la TSH aumenta todas las actividades secretoras conocidas de las células glandulares tiroideas.

El efecto temprano más importante después de la administración de TSH es iniciar la proteólisis de la tiroglobulina, que provoca la liberación de tiroxina y triyodotironina en la sangre en 30 minutos. Los otros efectos requieren horas o incluso días y semanas para desarrollarse por completo.

El monofosfato de adenosina cíclico media el efecto estimulante de la TSH. La mayoría de los efectos variados de la TSH en la célula tiroidea son el resultado de la activación del sistema cAMP del "segundo mensajero" de la célula.

El primer evento en esta activación es la unión de TSH con receptores de TSH específicos en las superficies de la membrana basal de la célula tiroidea. Este enlace luego se activa*adenilil ciclasa* en la membrana, lo que aumenta la formación de AMPc dentro de la célula. Finalmente, cAMP actúa como un*segundo mensajero* para activar la proteína quinasa, que provoca múltiples fosforilaciones en toda la célula. El resultado es tanto un aumento inmediato de la secreción de hormonas tiroideas como un crecimiento prolongado del tejido glandular tiroideo.

Este método para el control de la actividad de las células tiroideas es similar a la función del AMPc como "segundo mensajero" en muchos otros tejidos diana del cuerpo, como se describe en Capítulo 75.

LA SECRECIÓN PITUITARIA ANTERIOR DE TSH ESTÁ REGULADA POR LA HORMONA LIBERADORA DE TIROTROPINA DEL HIPOTÁLAMO

La secreción hipofisaria anterior de TSH está controlada por una hormona hipotalámica, *hormona liberadora de tirotropina* (TRH), que es sintetizada por neuronas en el núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo y secretada por sus terminaciones nerviosas en la eminencia media del hipotálamo. Desde la eminencia media, la TRH se transporta a la pituitaria anterior a través de la sangre portal hipotalámico-hipofisaria, como se explica en Capítulo 75.

TRH es una amida tripéptida—*piroglutamil-histidilprolina-amida*. TRH estimula las células de la glándula pituitaria anterior para aumentar su producción de TSH. Cuando el sistema portal sanguíneo desde el hipotálamo a la glándula pituitaria anterior se bloquea, la tasa de secreción de TSH por la pituitaria anterior disminuye mucho, pero no se reduce a cero.

El mecanismo molecular por el que la TRH hace que las células secretoras de TSH de la pituitaria anterior produzcan TSH es el primero en unirse a los receptores de TRH en la membrana de la célula pituitaria. Esta unión a su vez*activa el sistema de segundo mensajero de la fosfolipasa* dentro de las células pituitarias para producir grandes cantidades de fosfolipasa C, seguida de una cascada de otros segundos mensajeros, incluidos iones de calcio y diacilglicerol, que eventualmente conduce a la liberación de TSH.

Efectos del frío y otros estímulos neurogénicos sobre la secreción de TRH y TSH. Uno de los estímulos más conocidos para aumentar la secreción de TRH por el hipotálamo y, por tanto, la secreción de TSH por la glándula pituitaria anterior, es la exposición de un animal al frío. Este efecto casi con certeza resulta de la excitación de los centros hipotalámicos para el control de la temperatura corporal. La exposición de ratas durante varias semanas a un frío severo aumenta la producción de hormonas tiroideas a veces a más del 100% de lo normal y puede aumentar la tasa metabólica basal hasta en un 50%. De hecho, se sabe que las personas que se trasladan a las regiones árticas desarrollan tasas metabólicas basales que están entre un 15% y un 20% por encima de lo normal.

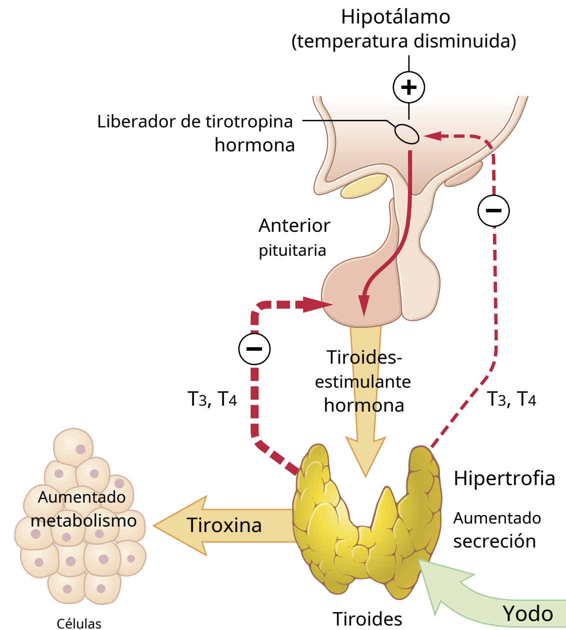


Figura 77-7. Regulación de la secreción tiroidea. T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina.

Las neuronas TRH en el PVN reciben información de las neuronas que responden a la leptina en el núcleo arqueado del hipotálamo que regulan el equilibrio de energía: el *neuropéptido Y* (NPY)*/ proteína relacionada con el agutí* (AGRP) y *pro-opiomelanocortina* (POMC) neuronas que se discutieron en Capítulo 72. El ayuno prolongado reduce los niveles plasmáticos de leptina que, a su vez, disminuye la actividad de POMC y aumenta la actividad neuronal NPY / AGRP. Los niveles reducidos de leptina también pueden inhibir directamente las neuronas TRH. Juntos, estos efectos reducen la expresión de TRH, TSH y la secreción de hormona tiroidea, lo que contribuye a reducir la tasa metabólica y a la conservación de energía cuando los suministros de alimentos son escasos.

Varias reacciones emocionales también pueden afectar la producción de TRH y TSH y, por lo tanto, afectar indirectamente la secreción de hormonas tiroideas. Las condiciones de excitación y ansiedad que estimulan mucho el sistema nervioso simpático provocan una disminución aguda de la secreción de TSH, quizás porque estos estados aumentan la tasa metabólica y el calor corporal y, por lo tanto, ejercen un efecto inverso sobre el centro de control del calor.

EFECTO DE RETROALIMENTACIÓN DE LA HORMONA TIROIDEA PARA DISMINUIR LA SECRECIÓN PITUITARIA ANTERIOR DE TSH

El aumento de la hormona tiroidea en los fluidos corporales disminuye la secreción de TSH por la pituitaria anterior. Cuando la tasa de secreción de hormona tiroidea aumenta a aproximadamente 1,75 veces lo normal, la tasa de secreción de TSH cae esencialmente a cero. Casi todo este efecto depresor de la retroalimentación ocurre incluso cuando la pituitaria anterior se ha separado del hipotálamo. Por lo tanto, como se muestra en**Figura 77-7.**, es probable que el aumento de la hormona tiroidea inhiba la secreción de TSH en la hipófisis anterior principalmente por

efecto sobre la glándula pituitaria anterior. Sin embargo, también hay evidencia de efectos de retroalimentación negativa de la hormona tiroidea para inhibir la hormona liberadora de tirotropina por el hipotálamo. Independientemente del mecanismo, esta retroalimentación mantiene una concentración casi constante de hormonas tiroideas libres en los fluidos corporales circulantes.

Las sustancias antitiroideas suprimen la secreción tiroidea

Los fármacos antitiroideos más conocidos son *tiocianato, propiltiouracilo,* y altas concentraciones de *yoduros inorgánicos.* El mecanismo por el cual cada uno de estos fármacos bloquea la secreción tiroidea es diferente de los demás y se puede explicar de la siguiente manera.

Los iones de tiocianato reducen el atrapamiento de yoduro. Lo mismo La bomba activa que transporta iones de yoduro a las células tiroideas también puede bombear iones de tiocianato, iones de perclorato e iones de nitrato. Por lo tanto, la administración de tiocianato (o también de uno de los otros iones) en una concentración suficientemente alta puede provocar una inhibición competitiva del transporte de yoduro al interior de la célula, es decir, la inhibición del mecanismo de captura de yoduro.

La menor disponibilidad de yoduro en las células glandulares no detiene la formación de tiroglobulina; simplemente evita que la tiroglobulina que se forma se yode y, por lo tanto, forme hormonas tiroideas. Esta deficiencia de hormonas tiroideas a su vez conduce a un aumento de la secreción de TSH por la glándula pituitaria anterior, lo que provoca un crecimiento excesivo de la glándula tiroides, aunque la glándula todavía no produce cantidades adecuadas de hormonas tiroideas. Por lo tanto, el uso de tiocianatos y algunos otros iones para bloquear la secreción de la tiroides puede conducir al desarrollo de una glándula tiroides muy agrandada, que se llama*coto.*

El propiltiouracilo disminuye la formación de hormona tiroidea ción. El propiltiouracilo (junto con otros compuestos similares, como metimazol y carbimazol) previene la formación de hormona tiroidea a partir de yoduros y tirosina. El mecanismo de esta acción es en parte bloquear la enzima peroxidasa necesaria para la yodación de la tirosina y en parte bloquear el acoplamiento de dos tirosinas yodadas para formar tiroxina o triyodotironina.

El propiltiouracilo, como el tiocianato, no previene la formación de tiroglobulina. La ausencia de tiroxina y triyodotironina en la tiroglobulina puede conducir a un tremendo aumento de retroalimentación de la secreción de TSH por la glándula pituitaria anterior, promoviendo así el crecimiento del tejido glandular y formando un bocio.

Los yoduros en altas concentraciones disminuyen la actividad tiroidea y tamaño de la glándula tiroides. Cuando los yoduros están presentes en la sangre en un *alta concentración* (100 veces el nivel plasmático normal), la mayoría de las actividades de la glándula tiroides disminuyen, pero a menudo permanecen disminuidas durante solo unas pocas semanas. El efecto es reducir la tasa de atrapamiento de yoduro de modo que la tasa de yodación de tirosina para formar hormonas tiroideas también disminuye. Aún más importante, la endocitosis normal del coloide de los folículos por las células glandulares tiroideas está paralizada por las altas concentraciones de yoduro. Debido a que este es el primer paso en la liberación de hormonas tiroideas del coloide de almacenamiento, hay una interrupción casi inmediata de la secreción de la hormona tiroidea en la sangre.

Debido a que los yoduros en altas concentraciones disminuyen todas las fases de la actividad tiroidea, disminuyen ligeramente el tamaño de la glándula tiroides y, especialmente, disminuyen su irrigación sanguínea, a diferencia de los efectos opuestos causados por la mayoría de los demás agentes antitiroideos. Por esta razón, los yoduros se administran con frecuencia a los pacientes durante 2 a 3 semanas antes de la extirpación quirúrgica de la glándula tiroides para disminuir la cantidad necesaria de cirugía y especialmente para disminuir la cantidad de sangrado.

Enfermedades de la tiroides

Hipertiroidismo

La mayoría de los efectos del hipertiroidismo son obvios a partir de la discusión anterior sobre los diversos efectos fisiológicos de la hormona tiroidea. Sin embargo, deben mencionarse algunos efectos específicos, especialmente en relación con el desarrollo, diagnóstico y tratamiento del hipertiroidismo.

Causas de hipertiroidismo (bocio tóxico, tirotoxico- hermana, enfermedad de Graves). En la mayoría de los pacientes con hipertiroidismo, la glándula tiroides aumenta de dos a tres veces su tamaño normal, con una tremenda hiperplasia y un plegamiento del revestimiento de las células foliculares hacia los folículos, por lo que el número de células aumenta considerablemente. Además, cada célula aumenta varias veces su tasa de secreción; Los estudios de captación de yodo radiactivo indican que algunas de estas glándulas hiperplásicas secretan hormona tiroidea a tasas de 5 a 15 veces superiores a lo normal.

La enfermedad de Graves, la forma más común de hipertiroidismo, es una enfermedad autoinmune en la que los anticuerpos llamados *inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides* (TSI) se forman contra el receptor de TSH en la glándula tiroides. Estos anticuerpos se unen a los mismos receptores de membrana que se unen a TSH e inducen la activación continua del sistema cAMP de las células, con el desarrollo resultante de hipertiroidismo. Los anticuerpos TSI tienen un efecto estimulante prolongado sobre la glándula tiroides, que dura hasta 12 horas, en contraste con un poco más de 1 hora para la TSH. El alto nivel de secreción de hormona tiroidea causado por TSI, a su vez, suprime la formación de TSH en la hipófisis anterior. Por lo tanto, las concentraciones de TSH son menores de lo normal (a menudo esencialmente cero) en lugar de estar aumentadas en casi todos los pacientes con enfermedad de Graves.

Es casi seguro que los anticuerpos que causan hipertiroidismo se produzcan como resultado de la autoinmunidad que se ha desarrollado contra el tejido tiroideo. Presumiblemente, en algún momento de la historia de la persona, se liberó un exceso de antígenos de las células tiroideas de las células tiroideas, lo que resultó en la formación de anticuerpos contra la glándula tiroides.

Adenoma de tiroides. En ocasiones, el hipertiroidismo es el resultado de un adenoma localizado (un tumor) que se desarrolla en el tejido tiroideo y secreta grandes cantidades de hormona tiroidea. Esta presentación es diferente del tipo más común de hipertiroidismo en que generalmente no se asocia con evidencia de ninguna enfermedad autoinmune. Mientras el adenoma continúe secretando grandes cantidades de hormona tiroidea, la función secretora en el resto de la glándula tiroides se inhibe casi por completo porque la hormona tiroidea del adenoma deprime la producción de TSH por la glándula pituitaria.

Los síntomas del hipertiroidismo

Los síntomas del hipertiroidismo son obvios a partir de la discusión anterior sobre la fisiología de las hormonas tiroideas: (1) un alto estado de excitabilidad, (2) intolerancia al calor, (3) aumento de la sudoración, (4) pérdida de peso leve a extrema (a veces tanto como 100 libras), (5)



Figura 77-8. Paciente con hipertiroidismo exoftálmico. Nótese la protrusión de los ojos y la retracción de los párpados superiores. Su tasa metabólica basal fue de +40.*(Cortesía del Dr. Leonard Posey.)*

diversos grados de diarrea, (6) debilidad muscular, (7) nerviosismo u otros trastornos psíquicos, (8) fatiga extrema pero incapacidad para dormir y (9) temblor de las manos.

Exoftalmos. La mayoría de las personas con hipertiroidismo presentan algún grado de protrusión de los globos oculares, como se muestra en Figura 77-8.. Esta condición se llama*exoftalmos.* Un grado importante de exoftalmos ocurre en aproximadamente un tercio de los pacientes con hipertiroidismo, y la afección a veces se vuelve tan grave que la protuberancia del globo ocular estira el nervio óptico lo suficiente como para dañar la visión. Con mucha más frecuencia, los ojos se dañan porque los párpados no se cierran por completo cuando la persona parpadea o está dormida. Como resultado, las superficies epiteliales de los ojos se secan, se irritan y, a menudo, se infectan, lo que provoca la ulceración de la córnea.

La causa de los ojos protuberantes es una hinchazón edematosa de los tejidos retroorbitarios y cambios degenerativos en los músculos extraoculares. En la mayoría de los pacientes, las inmunoglobulinas que reaccionan con los músculos oculares se pueden encontrar en la sangre. Además, la concentración de estas inmunoglobulinas suele ser más alta en pacientes que tienen concentraciones elevadas de TSI. Por lo tanto, el exoftalmos, como el hipertiroidismo, es probablemente un proceso autoinmune. El exoftalmos suele mejorar mucho con el tratamiento del hipertiroidismo.

Pruebas de diagnóstico para el hipertiroidismo. Por lo habitual En caso de hipertiroidismo, la prueba diagnóstica más precisa es la medición directa de la concentración de tiroxina "libre" (ya veces triyodotironina) en el plasma, utilizando procedimientos de inmunoensayo adecuados.

A veces también se utilizan las siguientes pruebas:

1. La tasa metabólica basal suele aumentar de +30 a + 60 en hipertiroidismo severo.
2. La concentración de TSH en el plasma se mide mediante inmunoensayo. En el tipo habitual de tirotoxicosis, la secreción de TSH en la hipófisis anterior está completamente suprimida presionado por las grandes cantidades de tiroxina y triyodotironina circulantes, casi no hay TSH plasmática.
3. La concentración de TSI se mide mediante inmunoensayo. Esta concentración suele ser alta en tirotoxicosis pero baja en adenoma tiroideo.

Tratamiento en hipertiroidismo. El tratamiento más directo El tratamiento para el hipertiroidismo es la extirpación quirúrgica de la mayor parte de la glándula tiroides. En general, es deseable preparar al paciente para la extirpación quirúrgica de la glándula antes de la operación administrando propiltiouracilo, normalmente durante varias semanas, hasta que la tasa metabólica basal del paciente haya vuelto a la normalidad. Luego, la administración de altas concentraciones de yoduros durante 1 a 2 semanas inmediatamente antes de la operación hace que la glándula disminuya de tamaño y disminuya su irrigación sanguínea. Con el uso de estos procedimientos preoperatorios, la mortalidad operatoria es menos de 1 en 1000, mientras que antes del desarrollo de los procedimientos modernos, la mortalidad operatoria era de 1 en 25.

Tratamiento de la glándula tiroides hiperplásica con Yodo radiactivo. Ochenta a 90% de una dosis inyectada de yoduro es absorbida por la glándula tiroides tóxica hiperplásica dentro de 1 día después de la inyección. Si este yodo inyectado es radiactivo, puede destruir la mayoría de las células secretoras de la glándula tiroides. Por lo general, se administran al paciente 5 milicurios de yodo radiactivo, cuya condición se reevalúa varias semanas después. Si el paciente todavía se encuentra en un estado de hipertiroidismo, se administran dosis adicionales hasta que se alcanza un estado tiroideo normal.

Hipotiroidismo

Los efectos del hipotiroidismo, en general, son opuestos a los del hipertiroidismo, pero algunos mecanismos fisiológicos son propios del hipotiroidismo. El hipotiroidismo, como el hipertiroidismo, a menudo se inicia por autoinmunidad contra la glándula tiroides (*Enfermedad de Hashimoto*), pero en este caso la autoinmunidad destruye la glándula en lugar de estimularla. Las glándulas tiroideas de la mayoría de estos pacientes primero demuestran una "tiroiditis" autoinmune, que significa inflamación de la tiroides. La tiroiditis causa un deterioro progresivo y finalmente fibrosis de la glándula, con la consiguiente disminución o ausencia de secreción de hormona tiroidea. También ocurren varios otros tipos de hipotiroidismo que a menudo se asocian con el desarrollo de glándulas tiroides agrandadas, llamadas*bocio de tiroides,* como se describe en las siguientes secciones.

Bocio coloide endémico causado por defi- eficiencia. El término "bocio" significa una glándula tiroides muy agrandada. Como se señaló en la discusión sobre el metabolismo del yodo, se requieren alrededor de 50 miligramos de yodo*cada año* para la formación de cantidades adecuadas de hormona tiroidea. En ciertas áreas del mundo, en particular en los Alpes suizos, los Andes y la región de los Grandes Lagos de los Estados Unidos, el yodo es insuficiente en el suelo para que los alimentos contengan incluso esta pequeña cantidad. Por lo tanto, en los días previos a la sal de mesa yodada, muchas personas que vivían en estas áreas desarrollaron glándulas tiroides extremadamente grandes, llamadas*bocios endémicos.*

El siguiente mecanismo da como resultado el desarrollo de grandes bocios endémicos: La falta de yodo impide la producción tanto de tiroxina como de triyodotironina. Como resultado, no hay ninguna hormona disponible para inhibir la producción de TSH por la pituitaria anterior, lo que hace que la pituitaria secrete excesiva

cantidades enormemente grandes de TSH. Luego, la TSH estimula las células tiroideas para que secreten grandes cantidades de coloide de tiroglobulina en los folículos, y la glándula crece cada vez más. Sin embargo, debido a la falta de yodo, la producción de tiroxina y triyodotironina no ocurre en la molécula de tiroglobulina y, por lo tanto, no causa la supresión normal de la producción de TSH por la pituitaria anterior. Los folículos se agrandan mucho y la glándula tiroides puede aumentar de 10 a 20 veces su tamaño normal.

Bocio coloide idiopático no tóxico. Tiroides agrandada glándulas similares a las del bocio coloide endémico también pueden ocurrir en personas que no tienen deficiencia de yodo. Estas glándulas bociosas pueden secretar cantidades normales de hormonas tiroideas, pero con mayor frecuencia, la secreción de hormonas está deprimida, como en el bocio coloide endémico.

Se desconoce la causa exacta del agrandamiento de la glándula tiroides en pacientes con bocio coloide idiopático, pero la mayoría de estos pacientes muestran signos de tiroiditis leve; por lo tanto, se ha sugerido que la tiroiditis causa un leve hipotiroidismo, que luego conduce a un aumento de la secreción de TSH y al crecimiento progresivo de las porciones no inflamadas de la glándula. Esta teoría podría explicar por qué estas glándulas generalmente son nodulares, con algunas partes de la glándula creciendo mientras que otras partes están siendo destruidas por la tiroiditis.

En algunas personas con bocio coloide, la glándula tiroides tiene una anomalía del sistema enzimático necesario para la formación de hormonas tiroideas. A menudo se encuentran las siguientes anomalías:

1. A *mecanismo de captura de yoduro deficiente,* en el que el yodo no se bombea adecuadamente a las células tiroideas
2. A *sistema de peroxidasa deficiente,* en el que los yoduros no se oxidan al estado de yodo
3. *Acoplamiento deficiente de tirosinas yodadas en la molécula de tiroglobulina* para que no se puedan formar las hormonas tiroideas finales
4. *Deficiencia de la enzima desyodasa,* que evita la recuperación de yodo de las tirosinas yodadas que no están acopladas para formar las hormonas tiroideas (esto es aproximadamente dos tercios del yodo), lo que conduce a una deficiencia de yodo

Finalmente, algunos alimentos contienen *sustancias bociogénicas* que tienen una actividad antitiroidea de tipo propiltiouracilo, lo que también conduce a un agrandamiento de la glándula tiroides estimulado por TSH. Estas sustancias bociogénicas se encuentran especialmente en algunas variedades de nabos y coles.

Características fisiológicas del hipotiroidismo. Ya sea que el hipotiroidismo se deba a tiroiditis, bocio coloide endémico, bocio coloide idiopático, destrucción de la glándula tiroides por irradiación o extirpación quirúrgica de la glándula tiroides, los efectos fisiológicos son los mismos. Incluyen fatiga y somnolencia extrema, con personas que duermen hasta 12 a 14 horas al día, lentitud muscular extrema, frecuencia cardíaca más lenta, gasto cardíaco disminuido, volumen sanguíneo disminuido, a veces aumento de peso corporal, estreñimiento, lentitud mental, falla de muchos trastornos tróficos. funciones en el cuerpo como lo demuestra el crecimiento deprimido del cabello y la descamación de la piel, el desarrollo de una voz ronca y parecida a una rana y, en casos graves, el desarrollo de una apariencia edematosa en todo el cuerpo llamada*mixedema*.

Mixedema. El mixedema se desarrolla en personas que tienen una falta casi total de función de la hormona tiroidea. **Figura 77-9.** muestra a un paciente así, mostrando holgura debajo de los ojos e hinchazón de la cara. En esta condición, por razones que no se explican completamente, cantidades muy elevadas de ácido hialurónico y sulfato de condroitina unidos a proteínas forman un exceso de gel tisular en los espacios intersticiales, lo que hace que aumente la cantidad total de líquido intersticial. Debido a la naturaleza gelatinosa del exceso de líquido, es principalmente inmóvil y el edema es del tipo que no produce picaduras.



Figura 77-9. Paciente con mixedema. *(Cortesía del Dr. Herbert Langford.)*

Aterosclerosis en hipotiroidismo. Como se señaló Antes, la falta de hormona tiroidea aumenta la cantidad de colesterol en sangre debido a la alteración del metabolismo de las grasas y el colesterol y la disminución de la excreción hepática de colesterol en la bilis. El aumento del colesterol en sangre se asocia a menudo con un aumento de la aterosclerosis. Por lo tanto, muchos pacientes con hipotiroidismo, en particular aquellos con mixedema, desarrollan aterosclerosis, que a su vez da como resultado enfermedad vascular periférica, sordera y enfermedad de las arterias coronarias con posterior muerte temprana.

Pruebas diagnósticas para el hipotiroidismo. Las pruebas ya descritos para el diagnóstico de hipertiroidismo dan resultados opuestos en hipotiroidismo. La tiroxina libre en sangre es baja. La tasa metabólica basal en el mixedema se reduce entre un 30% y un 50%. Además, la secreción de TSH por la pituitaria anterior cuando se administra una dosis de prueba de TRH suele aumentar considerablemente (excepto en los raros casos de hipotiroidismo causado por la respuesta deprimida de la glándula pituitaria a la TRH).

Tratamiento del hipotiroidismo. **Figura 77-4.** muestra el efecto de la tiroxina sobre la tasa metabólica basal, lo que demuestra que la hormona normalmente tiene una duración de acción de más

de 1 mes. En consecuencia, un nivel estable de actividad de la hormona tiroidea se mantiene fácilmente en el cuerpo mediante la ingestión oral diaria de uno o más comprimidos que contienen tiroxina. Además, el tratamiento adecuado del hipotiroidismo da como resultado una normalidad tan completa que los pacientes anteriormente mixedematosos han vivido hasta los 90 años después de someterse a tratamiento durante más de 50 años.

Cretinismo

El cretinismo es causado por un hipotiroidismo extremo durante la vida fetal, la infancia o la niñez. Esta condición se caracteriza especialmente por el retraso del crecimiento corporal y el retraso mental. Es el resultado de la falta congénita de una glándula tiroides.*(cretinismo congénito),* por insuficiencia de la glándula tiroides para producir hormona tiroidea debido a un defecto genético de la glándula o por falta de yodo en la dieta *(cretinismo endémico).*

Un recién nacido sin glándula tiroides puede tener una apariencia y función normales porque la madre le suministró algo de hormona tiroidea (pero generalmente no la suficiente) mientras estaba en el útero. Sin embargo, unas semanas después del nacimiento, los movimientos del recién nacido se vuelven lentos y el crecimiento físico y mental comienza a retrasarse mucho. El tratamiento del recién nacido con cretinismo en cualquier momento con una cantidad adecuada de yodo o tiroxina generalmente provoca un retorno normal del crecimiento físico, pero a menos que el cretinismo se trate unas pocas semanas después del nacimiento, el crecimiento mental permanece permanentemente retrasado. Este estado resulta del retraso del crecimiento, ramificación y mielinización de las células neuronales del sistema nervioso central en este momento crítico del desarrollo normal de las facultades mentales.

El crecimiento esquelético en un niño con cretinismo es característicamente más inhibido que el crecimiento de tejidos blandos. Como resultado de esta tasa de crecimiento desproporcionada, es probable que los tejidos blandos se agranden excesivamente, dando al niño con cretinismo un aspecto obeso, rechoncho y bajo. Ocasionalmente la lengua se vuelve tan grande en relación con el crecimiento esquelético que obstruye la deglución y la respiración, induciendo una respiración gutural característica que a veces ahoga al niño.

Bibliografía

Bianco AC, Dumitrescu A, Gereben B, et al: Paradigmas de control dinámico de la señalización de la hormona tiroidea. Endocr Rev 40: 1000, 2019.

Biondi B, Cappola AR, Cooper DS: Hipotiroidismo subclínico: una revisión. JAMA 322: 153, 2019.

Biondi B, Cooper DS: Hipertiroidismo subclínico N Engl J Med 378: 2411, 2018.

Brent GA: Mecanismos de acción de la hormona tiroidea. J Clin Invest 122: 3035, 2012.

Burch HB: efectos de los fármacos sobre la tiroides. N Engl J Med 381: 749, 2019. Citterio CE, Targovnik HM, Arvan P: El papel de la tiroglobulina en la hormonogénesis tiroidea. Nat Rev Endocrinol 15: 323, 2019.

De La Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N: Análisis molecular del simportador sodio / yoduro: impacto en la fisiopatología tiroidea y extratiroidea. Physiol Rev 80: 1083, 2000.

Gerdes AM, Ojamaa K: Hormona tiroidea y cardioprotección. Compr Physiol 6: 1199, 2016.

Ikegami K, Refetoff S, Van Cauter E, Yoshimura T: Interconexión entre los relojes circadianos y la función tiroidea. Nat Rev Endocrinol 15: 590, 2019.

Lanni A, Moreno M, Goglia F: Acciones mitocondriales de la hormona tiroidea. Compr Physiol 6: 1591, 2016.

Lee S, Farwell AP: síndrome de enfermedad eutiroidea. Compr Physiol 6: 1071, 2016.

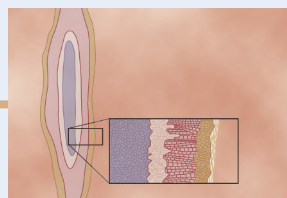
Luongo C, Dentice M, Salvatore D: Deiodinases y su intrincado papel en la homeostasis de la hormona tiroidea. Nat Rev Endocrinol 15: 479-, 2019.

Mullur R, Liu YY, Brent GA: Regulación del metabolismo de la hormona tiroidea. Physiol Rev 94: 355, 2014.

Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE: Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Compr Physiol 6: 1387, 2016.

Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, et al: hormonas tiroideas y función y enfermedades cardiovasculares. J Am Coll Cardiol 71: 1781, 2018.

Singh I, Hershman JM: Patogénesis del hipertiroidismo. Compr Physiol 7:67, 2016.



CAPÍTULO 7 8

UN ITXIV

Hormonas adrenocorticales

Los dos *glándulas suprarrenales,* cada uno de los cuales pesa alrededor de 4 gramos, se encuentran en los polos superiores de los dos riñones. Como se muestra en**Figura 78-1.**, cada glándula se compone de dos partes principales, la *médula suprarrenal* y el *corteza suprarrenal.* La médula suprarrenal, el 20% central de la glándula, está relacionada funcionalmente con el sistema nervioso simpático; segrega las hormonas *epinefrina* y *norepinefrina* en respuesta a la estimulación simpática. A su vez, estas hormonas causan casi los mismos efectos que la estimulación directa de los nervios simpáticos en todas las partes del cuerpo. Estas hormonas y sus efectos se analizan en detalle en Capítulo 61 en relación con el sistema nervioso simpático.

La corteza suprarrenal secreta un grupo de hormonas completamente diferente, llamado *corticosteroides.* Todas estas hormonas se sintetizan a partir del colesterol esteroide y todas tienen fórmulas químicas similares. Sin embargo, ligeras diferencias en sus estructuras moleculares les confieren varias funciones diferentes pero muy importantes.

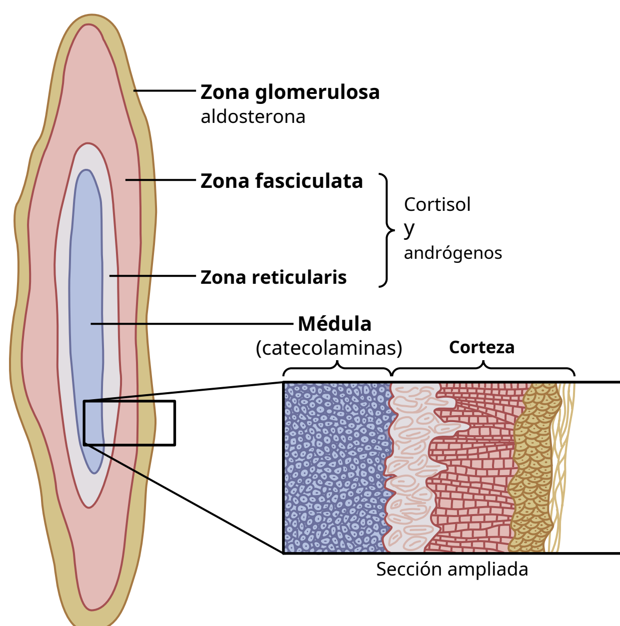


Figura 78-1.. Secreción de hormonas adrenocorticales por las diferentes zonas de la corteza suprarrenal y secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal.

CORTICOSTEROIDES: MINERALOCORTICOIDES, GLUCOCORTICOIDES Y ANDRÓGENOS

Dos tipos principales de hormonas adrenocorticales, la *mineralocorticoides* y el *glucocorticoides,* son secretadas por la corteza suprarrenal. Además de estas hormonas, se secretan pequeñas cantidades de hormonas sexuales, especialmente *hormonas androgénicas,* que exhiben aproximadamente los mismos efectos en el cuerpo que la hormona sexual masculina testosterona. Normalmente son de poca importancia, aunque en determinadas anomalías de las cortezas suprarrenales pueden secretarse cantidades extremas (que se comenta más adelante en el capítulo) y pueden producir efectos masculinizantes.

los *mineralocorticoides* Ganaron este nombre porque afectan especialmente a los electrolitos (los "minerales") de los fluidos extracelulares, especialmente al sodio y al potasio. los *glucocorticoides* Ganaron su nombre porque exhiben efectos importantes que aumentan la concentración de glucosa en sangre. Tienen efectos adicionales sobre el metabolismo de las proteínas y las grasas que son tan importantes para el funcionamiento del cuerpo como sus efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos.

Se han aislado más de 30 esteroides de la corteza suprarrenal, pero dos son de importancia excepcional para la función endocrina normal del cuerpo humano: *aldosterona,* que es el principal mineralocorticoide, y *cortisol,* que es el principal glucocorticoide.

SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE HORMONAS ADRENOCORTICALES

LA CORTEZA SUPRARRENAL TIENE TRES CAPAS DISTINTAS

Figura 78-1. muestra que la corteza suprarrenal se compone de tres capas relativamente distintas:

1. El *zona glomerulosa,* una capa delgada de células que se encuentra justo debajo de la cápsula, constituye aproximadamente el 15% de la corteza suprarrenal. Estas células son las únicas en la glándula suprarrenal capaces de secretar cantidades significativas de *aldosterona* porque contienen la enzima *aldosterona sintasa,* que es necesaria para la síntesis de aldosterona. La secreción de estas células.

está controlado principalmente por las concentraciones de líquido extracelular de *angiotensina II* y *potasio,* ambos estimulan la secreción de aldosterona.

2. El *zona fasciculata,* la zona media y más ancha, constituye aproximadamente el 75% de la corteza suprarrenal y secreta los glucocorticoides *cortisol* y *corticosterona,* así como pequeñas cantidades de *andrógenos suprarrenales* y *estrógenos.* La secreción de estas células está controlada en gran parte por el eje hipotalámico-pituitario a través de *hormona adrenocorticotrópica* (ACTH).
3. El *zona reticularis,* la zona interna de la corteza, secreta los andrógenos suprarrenales *dehidroepiandrosterona* y *androstenediona,* así como pequeñas cantidades de estrógenos y algunos glucocorticoides. La ACTH también regula la secreción de estas células, aunque otros factores como *hormona estimulante de andrógenos corticales,* liberado de la pituitaria, también puede estar involucrado. Sin embargo, los mecanismos para controlar la producción de andrógenos suprarrenales no se conocen tan bien como los de los glucocorticoides y mineralocorticoides. La

secreción de aldosterona y cortisol está regulada por mecanismos independientes. Factores como la angiotensina II que aumentan específicamente la producción de aldosterona y causan hipertrofia de la zona glomerulosa no tienen efecto sobre las otras dos zonas. De manera similar, factores como la ACTH que aumentan la secreción de cortisol y andrógenos suprarrenales y causan hipertrofia de la zona fasciculada y la zona reticular tienen poco efecto sobre la zona glomerulosa.

Las hormonas adrenocorticales son esteroides derivados de Colesterol. Todas las hormonas esteroides humanas, incluidas las producidas por la corteza suprarrenal, se sintetizan a partir del colesterol. Aunque las células de la corteza suprarrenal pueden sintetizar de novo pequeñas cantidades de colesterol a partir del acetato, aproximadamente el 80% del colesterol utilizado para la síntesis de esteroides lo proporcionan las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el plasma circulante. Las LDL, que tienen altas concentraciones de colesterol, se difunden desde el plasma hacia el líquido intersticial y se unen a receptores específicos contenidos en estructuras llamadas *fosas recubiertas* en las membranas de las células adrenocorticales. Las fosas recubiertas son luego internalizadas por *endocitosis,* formando vesículas que eventualmente se fusionan con los lisosomas celulares y liberan colesterol que puede usarse para sintetizar hormonas esteroides suprarrenales.

El transporte de colesterol a las células suprarrenales está regulado por mecanismos de retroalimentación que pueden alterar notablemente la cantidad disponible para la síntesis de esteroides. Por ejemplo, la ACTH, que estimula la síntesis de esteroides suprarrenales, aumenta el número de receptores de las células adrenocorticales para LDL, así como la actividad de las enzimas que liberan el colesterol de las LDL.

Una vez que el colesterol ingresa a la célula, se envía a las mitocondrias, donde es escindido por la enzima. *colesterol desmolasa* formar *pregnenolona;* este es el paso que limita la velocidad en la eventual formación de esteroides suprarrenales (**Figura 78-2.**). En las tres zonas de la corteza suprarrenal, este paso inicial en la síntesis de esteroides es estimulado por los diferentes factores que controlan la secreción de los principales productos hormonales aldosterona y cortisol. Por ejemplo, tanto la ACTH, que estimula la secreción de cortisol, como la angiotensina II, que estimula la secreción de aldosterona, aumentan la conversión de colesterol-topregnenolona.

Vías sintéticas para los esteroides suprarrenales. Figura 78-2. da los pasos principales en la formación de los importantes productos esteroides de la corteza suprarrenal: aldosterona, cortisol y andrógenos. Básicamente, todos estos pasos ocurren en dos de los orgánulos de la célula, el *mitocondrias* y el *retículo endoplásmico,* con algunos pasos que ocurren en uno de estos orgánulos y otros en el otro. Cada paso está catalizado por un sistema enzimático específico. Un cambio incluso en una sola enzima en el esquema puede causar que se formen tipos y proporciones relativas de hormonas muy diferentes. Por ejemplo, pueden producirse cantidades muy grandes de hormonas sexuales masculinizantes u otros compuestos esteroides que normalmente no están presentes en la sangre con la actividad alterada de solo una de las enzimas de esta vía.

Las fórmulas químicas de aldosterona y cortisol, que son las principales hormonas mineralocorticoides y glucocorticoides, respectivamente, se muestran en **Figura 78-2.**. El cortisol tiene un ceto oxígeno en el carbono número 3 y está hidroxilado en el carbono número 11 y 21. El mineralocorticoide aldosterona tiene un átomo de oxígeno unido en el carbono número 18.

Además de la aldosterona y el cortisol, otros esteroides que tienen actividades glucocorticoides o mineralocorticoides, o ambas, son secretados normalmente en pequeñas cantidades por la corteza suprarrenal. Además, se han sintetizado varias hormonas esteroides potentes adicionales que normalmente no se forman en las glándulas suprarrenales y se utilizan en diversas formas de terapia. Algunas de las hormonas corticosteroides más importantes, incluidas las sintéticas, son las siguientes, resumidas en **Cuadro 78-1**.

Mineralocorticoides

- Aldosterona (muy potente; representa ≈90% de toda la actividad mineralocorticoide)
- Desoxicorticosterona (1/30 de la potencia de la aldosterona, pero se secretan cantidades muy pequeñas)
- Corticosterona (actividad mineralocorticoide leve)
- 9α-fluorocortisol (sintético; ligeramente más potente que la aldosterona)
- Cortisol (actividad mineralocorticoide leve, pero se secreta una gran cantidad)
- Cortisona (actividad mineralocorticoide leve)

Glucocorticoides

- Cortisol (muy potente; representa ≈95% de toda la actividad glucocorticoide)
- Corticosterona (proporciona ≈4% de la actividad glucocorticoide total, pero es mucho menos potente que el cortisol)
- Cortisona (casi tan potente como el cortisol)
- Prednisona (sintética; cuatro veces más potente que el cortisol)
- Metilprednisona (sintética; cinco veces más potente que el cortisol)
- Dexametasona (sintética; 30 veces más potente que el cortisol)

De esta lista se desprende claramente que algunas de estas hormonas y esteroides sintéticos tienen actividades tanto glucocorticoides como mineralocorticoides. Es especialmente significativo que el cortisol normalmente tiene alguna actividad mineralocorticoide, porque algunos síndromes de secreción excesiva de cortisol pueden causar efectos mineralocorticoides significativos, junto con sus efectos glucocorticoides mucho más potentes.

La intensa actividad glucocorticoide de la hormona sintética dexametasona, que tiene una actividad mineralocorticoide casi nula, la convierte en un fármaco especialmente importante para estimular la actividad glucocorticoide específica.

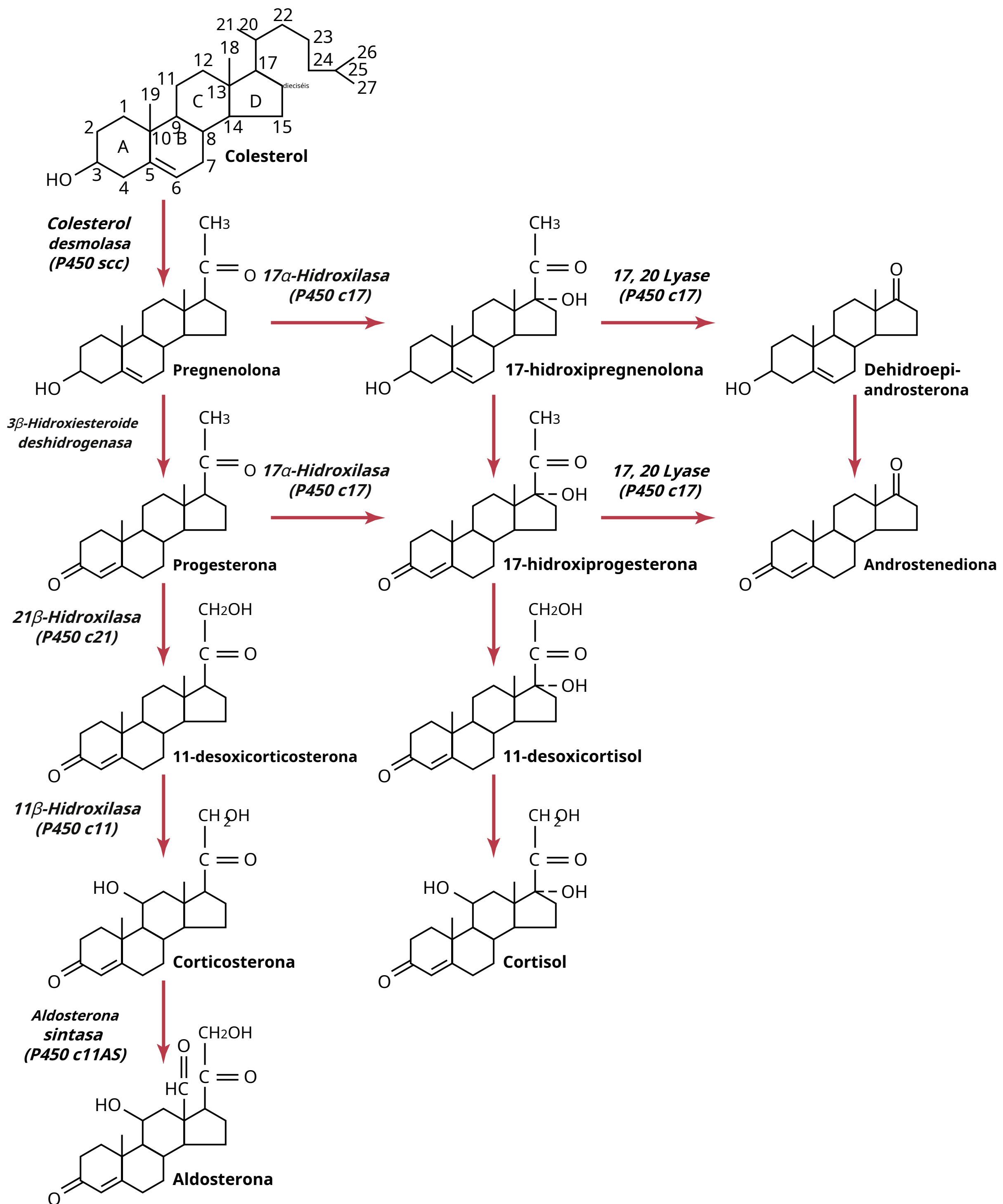


Figura 78-2.. Vías para la síntesis de hormonas esteroides por la corteza suprarrenal. Las enzimas se muestran en cursiva.

Las hormonas adrenocorticales están unidas a la proliferación plasmática teins. Aproximadamente del 90% al 95% del cortisol en el plasma se une a las proteínas plasmáticas, especialmente a una globulina llamada *globulina transportadora de cortisol* o *transcortina* y, en menor medida, a la albúmina. Este alto grado de unión a las proteínas plasmáticas ralentiza la eliminación de cortisol del plasma; por lo tanto, el cortisol tiene una vida media relativamente larga de 60 a 90 minutos. Solo alrededor del 60% de la aldosterona circulante se combina con las proteínas plasmáticas, y alrededor del 40% está libre. formulario; como resultado, la aldosterona tiene una vida media relativamente corta de aproximadamente 20 minutos. Estas hormonas se transportan a través del compartimento de líquido extracelular en forma combinada y libre.

La unión de los esteroides suprarrenales a las proteínas plasmáticas puede servir como reservorio para disminuir las fluctuaciones rápidas en las concentraciones de hormonas libres, como ocurriría, por ejemplo, con el cortisol durante períodos breves de estrés y secreción episódica de ACTH. Esta función de depósito también puede ayudar a asegurar

Cuadro 78-1 Hormonas esteroides suprarrenales en adultos; Esteroides sintéticos y su glucocorticoide relativo y Actividades mineralocorticoides

Esteroides	Concentración plasmática media (libre y unida, μg / 100 ml)	Cantidad promedio Secretado (mg / 24 h)	Glucocorticoide Actividad	Mineralocorticoide Actividad
Esteroides suprarrenales				
Cortisol	12	15	1.0	1.0
Corticosterona	0.4	3	0,3	15.0
Aldosterona	0,006	0,15	0,3	3000
Desoxicorticosterona	0,006	0,2	0,2	100
Dehidroepiandrosterona	175	20	-	-
Esteroides sintéticos				
Cortisona	-	-	0,7	0,5
Prednisolona	-	-	4	0,8
Metilprednisona	-	-	5	-
Dexametasona	-	-	30	-
9α-fluorocortisol	-	-	10	125

Las actividades glucocorticoides y mineralocorticoides de los esteroides son relativas al cortisol, siendo el cortisol 1,0.

una distribución relativamente uniforme de las hormonas suprarrenales a los tejidos.

Las hormonas adrenocorticales se metabolizan en el er. Los esteroides suprarrenales se degradan principalmente en el hígado y se conjugan especialmente para *ácido glucurónico* y, en menor medida, a los sulfatos. Estas sustancias son inactivas y no tienen actividad mineralocorticoide o glucocorticoide. Aproximadamente el 25% de estos conjugados se excretan en la bilis y luego en las heces. Los conjugados restantes formados por el hígado ingresan a la circulación pero no se unen a las proteínas plasmáticas, son muy solubles en el plasma y, por lo tanto, se filtran fácilmente por los riñones y se excretan en la orina. Las enfermedades del hígado reducen notablemente la tasa de inactivación de las hormonas adrenocorticales y las enfermedades renales reducen la excreción de conjugados inactivos.

La concentración normal de aldosterona en sangre es de aproximadamente 6 nanogramos (6 mil millonésimas de gramo) por 100 mililitros, y la tasa de secreción promedio es de aproximadamente 150 μg / día (0,15 mg / día). Sin embargo, la concentración sanguínea de aldosterona depende en gran medida de varios factores, incluida la ingesta dietética de sodio y potasio.

La concentración de cortisol en la sangre promedia 12 μg / 100 ml, y la tasa de secreción promedia de 15 a 20 mg / día. Sin embargo, la concentración sanguínea y la tasa de secreción de cortisol fluctúan a lo largo del día, aumentando temprano en la mañana y disminuyendo en la noche, como se explica más adelante.

FUNCIONES DE LOS MINERALOCORTICOIDES: ALDOSTERONA

La deficiencia de mineralocorticoides causa hiperpotasemia y pérdida severa de cloruro de sodio renal. La pérdida total de la secreción adrenocortical puede causar la muerte en un plazo de 3 a 14 días, a menos que la persona reciba una terapia extensa con sal o una inyección de mineralocorticoides.

Sin mineralocorticoides, la concentración de iones potasio del líquido extracelular aumenta notablemente, el sodio y el cloruro se pierden rápidamente del cuerpo y el total el volumen de líquido extracelular y el volumen de sangre se reducen considerablemente. Pronto se desarrolla un gasto cardíaco disminuido, que progresa a un estado similar a un shock, seguido de la muerte. Esta secuencia completa se puede prevenir mediante la administración de aldosterona o algún otro mineralocorticoide. Por lo tanto, se dice que los mineralocorticoides son la porción aguda de las hormonas adrenocorticales que "salva la vida". Sin embargo, los glucocorticoides son igualmente necesarios porque permiten a la persona resistir los efectos destructivos de las "tensiones" físicas y mentales intermitentes de la vida, como se analiza más adelante en este capítulo.

La aldosterona es el principal mineralocorticoide secretado por las glándulas suprarrenales. En los seres humanos, la aldosterona ejerce casi el 90% de la actividad mineralocorticoide de las secreciones adrenocorticales, pero el cortisol, el glucocorticoide principal secretado por la corteza suprarrenal, también proporciona una cantidad significativa de actividad mineralocorticoide. La actividad mineralocorticoide de la aldosterona es aproximadamente 3000 veces mayor que la del cortisol, pero la concentración plasmática de cortisol es casi 2000 veces mayor que la de la aldosterona.

El cortisol también puede unirse a receptores de mineralocorticoides con alta afinidad. Sin embargo, las células epiteliales renales expresan la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11β-HSD2), que tiene acciones que evitan que el cortisol active los receptores de mineralocorticoides. Una acción de la 11β-HSD2 es convertir el cortisol en cortisona, que no se une con avidez a los receptores de mineralocorticoides. También hay evidencia de que la 11β-HSD2 puede tener efectos sobre el estado redox (reducción y oxidación) intracelular que impiden que el cortisol active los receptores de mineralocorticoides. En pacientes con deficiencia genética de la actividad de 11β-HSD2, el cortisol puede tener efectos mineralocorticoides sustanciales. Esta condición se llama *síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides* (AME) porque el paciente tiene esencialmente la misma patofisiología

cambia como un paciente con secreción excesiva de aldosterona, excepto que los niveles plasmáticos de aldosterona son muy bajos en el paciente con AME. La ingestión de grandes cantidades de regaliz, que contiene ácido glicirretínico, también puede causar AME debido a su capacidad para bloquear la actividad de la enzima 11β-HSD2.

EFECTOS RENALES Y CIRCULATORIOS DE LA ALDOSTERONA

La aldosterona aumenta la reabsorción tubular renal de sodio y la secreción de potasio. Como se discutió en Capitulo 28, la aldosterona aumenta la reabsorción de sodio y simultáneamente aumenta la secreción de potasio por las células epiteliales tubulares renales, especialmente en el *células principales de los túbulos colectores* y, en menor medida, en los túbulos distales y los conductos colectores. Por lo tanto, la aldosterona hace que el sodio se conserve en el líquido extracelular mientras aumenta la excreción de potasio en la orina.

Una alta concentración de aldosterona en el plasma puede disminuir transitoriamente la pérdida de sodio en la orina a tan solo unos pocos miliequivalentes por día. Al mismo tiempo, la pérdida de potasio en la orina aumenta transitoriamente varias veces. Por lo tanto, el efecto neto del exceso de aldosterona en el plasma es aumentar la cantidad total de sodio en el líquido extracelular mientras disminuye el potasio.

Por el contrario, la falta total de secreción de aldosterona puede causar una pérdida transitoria de 10 a 20 gramos de sodio en la orina al día, una cantidad equivalente a una décima a una quinta parte de todo el sodio del cuerpo. Al mismo tiempo, el potasio se conserva tenazmente en el líquido extracelular.

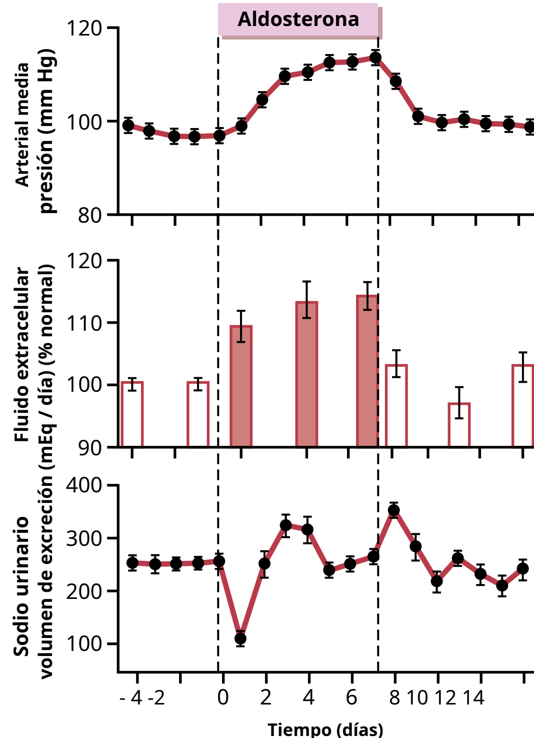


Figura 78-3.. Efecto de la infusión de aldosterona sobre la presión arterial, el volumen de líquido extracelular y la excreción de sodio en perros. Aunque la aldosterona se infundió a una velocidad que elevó las concentraciones plasmáticas a aproximadamente 20 veces lo normal, observe el "escape" de la retención de sodio en el segundo día de infusión cuando la presión arterial aumentó y la excreción urinaria de sodio volvió a la normalidad.*(Datos de Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, et al: Papel de la hemodinámica y la presión arterial en el "escape" de aldosterona. Hipertensión 6 [supl. I]: I183-I192, 1984.)*

El exceso de aldosterona aumenta el volumen de líquido extracelular y la presión arterial, pero solo tiene un pequeño efecto sobre la concentración plasmática de sodio; La deficiencia de aldosterona causa hiponatremia. Aunque la aldosterona tiene un efecto potente para disminuir la velocidad de excreción de sodio por los riñones, la concentración de sodio en el líquido extracelular a menudo aumenta solo en algunos miliequivalentes. La razón de esto es que cuando el sodio es reabsorbido por los túbulos, ocurre una absorción osmótica simultánea de cantidades casi equivalentes de agua. Además, pequeños aumentos en la concentración de sodio en el líquido extracelular estimulan la sed y aumentan la ingesta de agua, si hay agua disponible, y aumentan la secreción de hormona antidiurética, que aumenta la reabsorción de agua por los túbulos colectores y distales de los riñones. Por tanto, el volumen de líquido extracelular aumenta casi tanto como el sodio retenido, pero sin grandes cambios en la concentración de sodio.

Aunque la aldosterona es una de las hormonas retenedoras de sodio más poderosas del cuerpo, solo se produce una retención transitoria de sodio cuando se secretan cantidades excesivas. Un aumento mediado por aldosterona en el volumen de líquido extracelular que dura más de 1 a 2 días también conduce a un aumento de la presión arterial, como se explica enCapítulo 19. El aumento de la presión arterial aumenta la excreción renal de sodio y agua, lo que se denomina*natriuresis por presión* y *diuresis por presión,* respectivamente. Así, después de la extracelular el volumen de líquido aumenta entre un 5% y un 15% por encima de lo normal, la presión arterial también aumenta entre 15 y 25 mmHg y esta presión arterial elevada devuelve la producción renal de sodio y agua a la normalidad a pesar del exceso de

aldosterona (**Figura 78-3.**). Este retorno a la excreción renal normal de sodio y agua como resultado de la natriuresis por presión y la diuresis se denomina*escape de aldosterona.* A partir de entonces, la tasa de ganancia de sodio y agua por parte del cuerpo es cero, y se mantiene el equilibrio entre la ingesta de sodio y agua y la producción de los riñones, a pesar del continuo exceso de aldosterona. Mientras tanto, sin embargo, se ha desarrollado hipertensión, que dura mientras la persona permanece expuesta a niveles altos de aldosterona.

Por el contrario, la deficiencia grave de aldosterona puede causar reducciones sustanciales de la concentración plasmática de sodio (hiponatremia) debido a la reducción de la reabsorción renal de sodio y al aumento de la excreción de sodio. La pérdida de sodio renal provoca reducciones en el volumen de líquido extracelular, la presión arterial y el gasto cardíaco, que estimulan la secreción de hormona antidiurética (ADH). Los niveles elevados de ADH atenúan la excreción renal de agua y contribuyen a la hiponatremia, junto con el aumento de la sed y la ingesta de agua que también son estimulados por la hipovolemia y la hipotensión.

Cuando la secreción de aldosterona se vuelve cero, se pierden grandes cantidades de sodio en la orina, no solo

disminuyendo la cantidad de cloruro de sodio en el líquido extracelular pero también disminuyendo el volumen de líquido extracelular. El resultado es una deshidratación grave del líquido extracelular y un volumen sanguíneo bajo, lo que lleva a*choque circulatorio.*
Sin terapia, esto generalmente causa la muerte a los pocos días de que las glándulas suprarrenales dejen de secretar aldosterona repentinamente.

El exceso de aldosterona causa hipopotasemia y debilidad muscular; La deficiencia de aldosterona causa hiperpotasemia y toxicidad cardíaca. El exceso de aldosterona no solo provoca la pérdida de iones potasio del líquido extracelular a la orina, sino que también estimula el transporte de potasio desde el líquido extracelular a la mayoría de las células del cuerpo. Por tanto, la secreción excesiva de aldosterona, como ocurre con algunos tipos de tumores suprarrenales, puede provocar una disminución grave de la concentración plasmática de potasio.
(hipopotasemia), a veces desde el valor normal de 4.5 mEq / L hasta tan solo 2 mEq / L. Cuando la concentración plasmática de iones de potasio cae por debajo de la mitad de lo normal, a menudo se desarrolla una debilidad muscular severa. Esta debilidad muscular es causada por la alteración de la excitabilidad eléctrica de las membranas de las fibras nerviosas y musculares (verCapítulo 5), que evita la transmisión de potenciales de acción normales.

Por el contrario, cuando hay deficiencia de aldosterona, la concentración de iones potasio en el líquido extracelular puede elevarse muy por encima de lo normal. Cuando se eleva del 60% al 100% por encima de lo normal, se hace evidente una toxicidad cardíaca grave, incluida la debilidad de la contracción cardíaca y el desarrollo de arritmias, y las concentraciones progresivamente más altas de potasio conducen inevitablemente a insuficiencia cardíaca.

El exceso de aldosterona aumenta la secreción de iones de hidrógeno tubular y provoca alcalosis. La aldosterona no solo provoca la secreción de potasio en los túbulos a cambio de la reabsorción de sodio en las células principales de los túbulos colectores renales, sino que también provoca la secreción de iones de hidrógeno a cambio de potasio en el *células intercaladas* de los túbulos colectores corticales, como se describe en los capítulos 28 y 31. Esto disminuye la concentración de iones de hidrógeno en el líquido extracelular y causa alcalosis metabólica.

La aldosterona estimula el transporte de sodio y potasio en glándulas sudoríparas, glándulas salivales y células epiteliales intestinales.

La aldosterona tiene casi los mismos efectos sobre las glándulas sudoríparas y las glándulas salivales que sobre los túbulos renales. Ambas glándulas forman una secreción primaria que contiene grandes cantidades de cloruro de sodio, pero gran parte del cloruro de sodio, al pasar por los conductos excretores, se reabsorbe, mientras que se secretan iones de potasio y bicarbonato. La aldosterona aumenta en gran medida la reabsorción de cloruro de sodio y la secreción de potasio por los conductos. El efecto sobre las glándulas sudoríparas es importante para conservar la sal corporal en ambientes cálidos (ver Capítulo 74), y

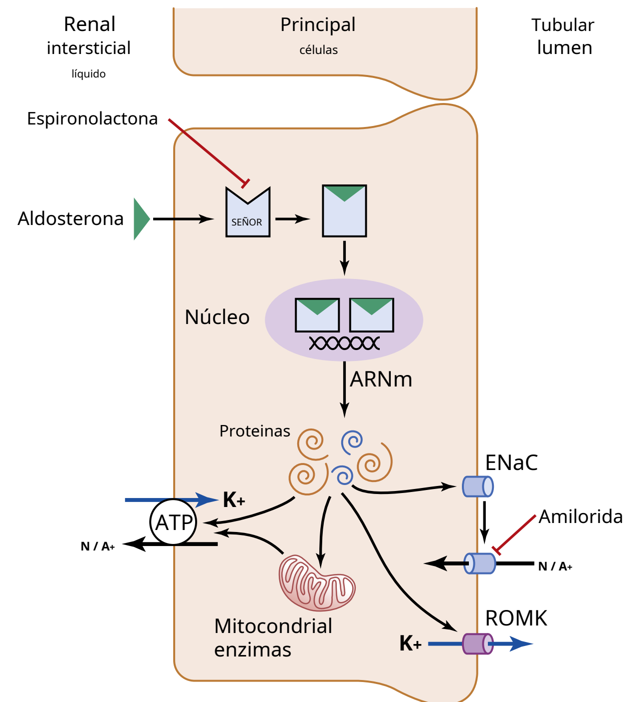


Figura 78-4.. Vías de señalización de células epiteliales sensibles a la aldosterona. La activación del receptor de mineralocorticoides (MR) por la aldosterona puede antagonizarse con espironolactona. La amilorida es un fármaco que se puede utilizar para bloquear las proteínas del canal de sodio epitelial (ENaC). ATP, ROMK, canal de potasio medular externo renal.

el efecto sobre las glándulas salivales es necesario para conservar la sal cuando se pierden cantidades excesivas de saliva.

La aldosterona también mejora en gran medida la absorción de sodio en los intestinos, especialmente en el colon, lo que evita la pérdida de sodio en las heces. Por el contrario, en ausencia de aldosterona, la absorción de sodio puede ser deficiente, lo que hace que no se absorba el cloruro y otros aniones y el agua. El cloruro de sodio y el agua no absorbidos conducen a la diarrea, con una mayor pérdida de sal del cuerpo.

MECANISMO CELULAR DE
ACCIÓN DE ALDOSTERONA

Aunque durante muchos años conocemos los efectos generales de los mineralocorticoides en el cuerpo, los mecanismos moleculares de las acciones de la aldosterona en las células tubulares para aumentar el transporte de sodio aún no se comprenden completamente. Sin embargo, la secuencia celular de eventos que conduce a una mayor reabsorción de sodio parece desarrollarse de la siguiente manera.

Primero, debido a su solubilidad en lípidos en las membranas celulares, la aldosterona se difunde fácilmente al interior de las células epiteliales tubulares.

En segundo lugar, en el citoplasma de las células tubulares, la aldosterona se combina con un citoplasma muy específico. *receptor de mineralocorticoides* (MR) proteína (**Figura 78-4.**), que tiene una configuración estereomolecular que permite que solo la aldosterona o compuestos similares se combinen con ella. Aunque los receptores de MR de células epiteliales tubulares renales también tienen una alta afinidad por el cortisol, la enzima 11β-HSD2

normalmente convierte la mayor parte del cortisol en cortisona, que no se une fácilmente a los receptores de RM, como se discutió anteriormente.

En tercer lugar, el complejo aldosterona-receptor o un producto de este complejo se difunde hacia el núcleo, donde puede sufrir más alteraciones, induciendo finalmente una o más porciones específicas del ADN a formar uno o más tipos de ARN mensajero (ARNm) relacionados con el proceso. del transporte de sodio y potasio.

En cuarto lugar, el ARNm se difunde de regreso al citoplasma donde, al operar junto con los ribosomas, provoca la formación de proteínas. Las proteínas formadas son una mezcla de (1) una o más enzimas y (2) proteínas de transporte de membrana que, actuando todas juntas, son necesarias para el transporte de sodio, potasio e hidrógeno a través de la membrana celular (ver**Figura 78-4.**). Una de las enzimas especialmente aumentada es*adenosina trifosfatasa de sodio y potasio* (N / A^{+}-K^{+} ATPase), que sirve como la parte principal de la bomba para el intercambio de sodio y potasio en el *membranas basolaterales* de las células tubulares renales. Proteínas adicionales, quizás igualmente importantes, son *canales de sodio epiteliales* y *canales de potasio* insertado en el *membrana luminal* de las mismas células tubulares; estos canales permiten la difusión rápida de iones de sodio desde el lumen tubular al interior de la célula y la difusión de potasio desde el interior de la célula al lumen tubular. (Véanse los capítulos 28 y 30 para un análisis más detallado de los efectos de la aldosterona sobre el transporte de sodio, potasio e hidrógeno por las células epiteliales tubulares renales).

Por tanto, la aldosterona no tiene un efecto inmediato importante sobre el transporte de sodio; más bien, este efecto debe esperar la secuencia de eventos que conduce a la formación de las sustancias intracelulares específicas necesarias para el transporte de sodio. Se requieren aproximadamente 30 minutos antes de que aparezca nuevo ARN en las células, y aproximadamente 45 minutos antes de que las velocidades de transporte de sodio y potasio comiencen a aumentar; estos efectos alcanzan un máximo solo después de varias horas.

POSIBLES ACCIONES NO ENGENÓMICAS DE LA ALDOSTERONA Y OTRAS HORMONAS ESTEROIDES

Algunos estudios sugieren que muchos esteroides, incluida la aldosterona, provocan no solo un desarrollo lento *genómico* efectos que tienen una latencia de 45 a 60 minutos y requieren la transcripción de genes y la síntesis de nuevas proteínas, pero también más rápidos *no genómico* efectos que tienen lugar en unos pocos segundos o minutos.

Se cree que estas acciones no genómicas están mediadas por la unión de esteroides a receptores de la membrana celular que están acoplados a sistemas de segundos mensajeros, similares a los utilizados para la transducción de señales de hormonas peptídicas. Por ejemplo, se ha demostrado que la aldosterona aumenta la formación de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) en las células del músculo liso vascular y en las células epiteliales de los túbulos colectores renales en menos de 2 minutos, un período que es demasiado corto para la transcripción de genes y la síntesis de nuevas proteínas. En otros tipos de células, se ha demostrado que la aldosterona estimula rápidamente el sistema de segundo mensajero de fosfatidilinositol. Sin embargo, no se ha determinado la estructura precisa de los receptores responsables de los efectos rápidos de la aldosterona, ni se comprende bien la importancia fisiológica de estas acciones no genómicas de los esteroides.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ALDOSTERONA

La regulación de la secreción de aldosterona está tan profundamente entrelazada con la regulación de las concentraciones de electrolitos del líquido extracelular, el volumen de líquido extracelular, el volumen sanguíneo, la presión arterial y muchos aspectos especiales de la función renal que es difícil discutir el control de la secreción de aldosterona independientemente de todos estos otros factores. Este tema se presenta con más detalle en los capítulos 28 y 30, a los que se remite al lector. Sin embargo, es importante enumerar aquí algunos de los puntos más importantes del control de la secreción de aldosterona.

La regulación de la secreción de aldosterona por las células de la zona glomerulosa es casi completamente independiente de la regulación del cortisol y los andrógenos por la zona fasciculata y la zona reticularis.

Se sabe que los siguientes factores desempeñan un papel en la regulación de la aldosterona:

1. Mayor concentración de iones de potasio en el líquido extracelular en gran medida *aumenta* secreción de aldosterona.
2. Aumento de la concentración de angiotensina II en el líquido extracelular también en gran medida *aumenta* secreción de aldosterona.
3. Aumento de la concentración de iones de sodio en el líquido extracelular. *disminuye ligeramente* secreción de aldosterona.
4. Aumento del péptido natriurético auricular (ANP), una hormona secretada por el corazón cuando se estiran células específicas de las aurículas cardíacas (ver Capitulo 28), *disminuye* secreción de aldosterona.
5. La ACTH de la glándula pituitaria anterior es necesaria para la secreción de aldosterona, pero tiene poco efecto en el control de la tasa de secreción en la mayoría de las condiciones fisiológicas.

De estos factores, *concentración de iones de potasio* y el *angiotensina II* son, con mucho, los más potentes para regular la secreción de aldosterona. Un pequeño porcentaje de aumento en la concentración de potasio puede causar un aumento de varias veces en la secreción de aldosterona. Asimismo, aumento de angiotensina II ,, generalmente en respuesta a la disminución del flujo sanguíneo a los riñones o a la pérdida de sodio, puede aumentar varias veces la secreción de aldosterona. A su vez, la aldosterona actúa sobre los riñones (1) para ayudarlos a excretar el exceso de iones de potasio y (2) para aumentar el volumen sanguíneo y la presión arterial, devolviendo así el sistema renina-angiotensina a su nivel normal de actividad. Estos mecanismos de control de retroalimentación son esenciales para mantener la vida y se remite al lector a los Capítulos 28 y 30 para una descripción más completa de sus funciones.

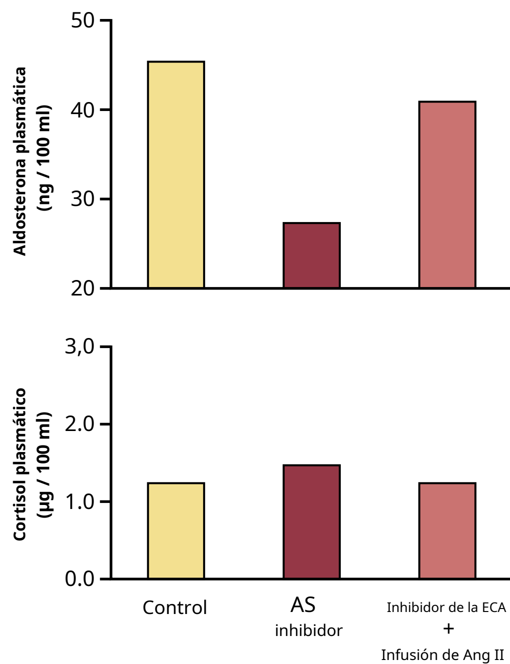


Figura 78-5.. Efectos del tratamiento de perros con deficiencia de sodio con una enzima convertidora de angiotensina(IECA) durante 7 días para bloquear la formación de angiotensina II (Ang II) y la infusión de Ang II exógena para restaurar los niveles plasmáticos de Ang II después de la inhibición de la ECA. Tenga en cuenta que el bloqueo de la formación de Ang II redujo la concentración de aldosterona plasmática con poco efecto sobre el cortisol, lo que demuestra el importante papel de la Ang II en la estimulación de la secreción de aldosterona durante la depleción de sodio.*(Datos de Hall JE, Guyton AC, Smith MJ Jr, et al: bloqueo crónico de la formación de angiotensina II durante la privación de sodio. Am J Physiol 237: F424, 1979.)*

Figura 78-5. muestra los efectos sobre la concentración plasmática de aldosterona causados por el bloqueo de la formación de angiotensina II con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina después de varias semanas de una dieta baja en sodio que aumenta la concentración plasmática de aldosterona. Nótese que el bloqueo de la formación de angiotensina II disminuyó notablemente la concentración plasmática de aldosterona sin cambiar significativamente la concentración de cortisol, lo que indica el importante papel de la angiotensina II en la estimulación de la secreción de aldosterona cuando se reducen la ingesta de sodio y el volumen de líquido extracelular.

Por el contrario, los efectos del ANP, la concentración de iones de sodio per se y la ACTH en el control de la secreción de aldosterona suelen ser menores. No obstante, una disminución del 10% al 20% en la concentración de iones de sodio en el líquido extracelular, que ocurre en raras ocasiones, puede quizás aumentar la secreción de aldosterona en aproximadamente un 50%. Un aumento en la concentración de ANP, secundario a la expansión del volumen plasmático y el estiramiento de las aurículas cardíacas, puede inducir natriuresis, en parte al inhibir la secreción de aldosterona. En el caso de ACTH, si la glándula pituitaria anterior secreta incluso una pequeña cantidad, suele ser suficiente para permitir que las glándulas suprarrenales secreten la cantidad de aldosterona necesaria, pero la ausencia total de ACTH puede reducir significativamente la secreción de aldosterona. Por lo tanto, la ACTH parece juegan un papel "permisivo" en la regulación de la secreción de aldosterona.

FUNCIONES DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Aunque los mineralocorticoides pueden salvar la vida de un animal con adrenalectomización aguda, el animal todavía está lejos de ser normal. En cambio, los sistemas metabólicos del animal para la utilización de proteínas, carbohidratos y grasas permanecen considerablemente trastornados. Además, el animal no puede resistir diferentes tipos de estrés físico o incluso mental, y enfermedades menores como las infecciones del tracto respiratorio pueden provocar la muerte. Por lo tanto, los glucocorticoides tienen funciones tan importantes para la vida prolongada del animal como las de los mineralocorticoides. Estas funciones se explican en las siguientes secciones.

Al menos el 95% de la actividad glucocorticoide de las secreciones adrenocorticales resulta de la secreción de *cortisol,* conocido también como *hidrocortisona.* Además, una pequeña pero significativa cantidad de actividad glucocorticoide es proporcionada por *corticosterona.*

EFECTOS DEL CORTISOL SOBRE EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

Estimulación de la gluconeogénesis. El efecto metabólico más conocido del cortisol y otros glucocorticoides sobre el metabolismo es la capacidad de estimular la gluconeogénesis (es decir, la formación de carbohidratos a partir de proteínas y algunas otras sustancias) por parte del hígado, lo que a menudo aumenta la tasa de gluconeogénesis entre 6 y 10 -pliegue. Este aumento de la tasa de gluconeogénesis se debe principalmente a los efectos directos del cortisol en el hígado, así como al antagonismo de los efectos de la insulina.

1. *El cortisol aumenta las enzimas necesarias para convertir los aminoácidos en glucosa en las células del hígado.* Los glucocorticoides activan la transcripción del ADN en los núcleos de las células hepáticas de la misma manera que la aldosterona funciona en las células de los túbulos renales, con formación de ARNm que, a su vez, conducen al conjunto de enzimas necesarias para la gluconeogénesis.
2. *El cortisol provoca la movilización de aminoácidos de los tejidos extrahepáticos, principalmente del músculo.* Como resultado, se encuentran disponibles más aminoácidos en el plasma para entrar en el proceso de gluconeogénesis del hígado y promover así la formación de glucosa.
3. *El cortisol antagoniza los efectos de la insulina para inhibir la gluconeogénesis en el hígado.* Como se discutió en Capitulo 79, la insulina estimula la síntesis de glucógeno en el hígado e inhibe las enzimas involucradas en la producción de glucosa por el hígado. El efecto neto del cortisol es aumentar la producción de glucosa en el hígado.

El marcado aumento del almacenamiento de glucógeno en las células hepáticas que acompaña al aumento de la gluconeogénesis potencia los efectos de otras hormonas glucolíticas, como la epinefrina y el glucagón, para movilizar la glucosa en momentos de necesidad, como entre las comidas.

Disminución de la utilización de glucosa por las células. El cortisol también causa una disminución moderada en la utilización de glucosa por la mayoría de las células del cuerpo. Aunque la causa precisa de esta disminución no está clara, un efecto importante del cortisol es disminuir la translocación del transportador de glucosa.*GLUT 4* a la membrana celular, especialmente en las células del músculo esquelético, lo que lleva a *resistencia a la insulina*. Los glucocorticoides también pueden deprimir la expresión y fosforilación de otras cascadas de señalización que influyen en la utilización de glucosa directa o indirectamente al afectar el metabolismo de proteínas y lípidos. Por ejemplo, los glucocorticoides reducen la expresión del sustrato del receptor de insulina 1 y la fosfatidilinositol 3 cinasa, ambos involucrados en la mediación de las acciones de la insulina, así como en la oxidación del dinucleótido de nicotinamida-adenina (NADH) para formar NAD^+. Debido a que el NADH debe oxidarse para permitir la glucólisis, este efecto también podría contribuir a una menor utilización de la glucosa por parte de las células.

Concentración elevada de glucosa en sangre y "diabetes suprarrenal". Tanto el aumento de la gluconeogénesis como la reducción moderada de la utilización de glucosa por las células hacen que aumenten las concentraciones de glucosa en sangre. El aumento de la glucosa en sangre estimula a su vez la secreción de insulina. Sin embargo, los niveles plasmáticos aumentados de insulina no son tan efectivos para mantener la glucosa plasmática como lo son en condiciones normales. Por razones que se discutieron anteriormente, los niveles altos de glucocorticoide reducen la sensibilidad de muchos tejidos, especialmente el músculo esquelético y el tejido adiposo, a los efectos estimulantes de la insulina sobre la captación y utilización de glucosa. Además de los posibles efectos directos del cortisol sobre la expresión de los transportadores de glucosa y las enzimas involucradas en la regulación de la glucosa, los altos niveles de ácidos grasos, causados por el efecto de los glucocorticoides para movilizar los lípidos de los depósitos de grasa, puede afectar las acciones de la insulina en los tejidos. De esta forma, la secreción excesiva de glucocorticoides produce alteraciones del metabolismo de los carbohidratos similares a las que se encuentran en pacientes con niveles excesivos de hormona del crecimiento.

El aumento de la concentración de glucosa en sangre es en ocasiones suficientemente grande (≥50% normal) que la condición se llama *diabetes suprarrenal.* La administración de insulina reduce la concentración de glucosa en sangre sólo una cantidad moderada en la diabetes suprarrenal, no tanto como en la diabetes pancreática, porque los tejidos son resistentes a los efectos de la insulina.

EFECTOS DEL CORTISOL SOBRE EL METABOLISMO DE PROTEÍNAS

Reducción de Proteína Celular. Uno de los principales efectos del cortisol en los sistemas metabólicos del cuerpo es la reducción de las reservas de proteínas en prácticamente todas las células del cuerpo, excepto las del hígado. Esta reducción es causada tanto por la disminución de la síntesis de proteínas como por el aumento del catabolismo de las proteínas que ya se encuentran en las células. Ambos efectos pueden resultar en parte de la disminución del transporte de aminoácidos hacia los tejidos extrahepáticos, como se analiza más adelante, pero esto es probable probablemente no sea la causa principal porque el cortisol también deprime la formación de ARN y la posterior síntesis de proteínas en muchos tejidos extrahepáticos, especialmente en el tejido muscular y linfoide.

En presencia de grandes excesos de cortisol, los músculos pueden debilitarse tanto que la persona no puede levantarse de la posición en cuclillas. Además, las funciones inmunitarias del tejido linfoide pueden reducirse a una pequeña fracción de lo normal.

El cortisol aumenta las proteínas plasmáticas y hepáticas. Coincidentemente con el efecto de los glucocorticoides para reducir las proteínas en otras partes del cuerpo, las proteínas del hígado aumentan. Además, también aumentan las proteínas plasmáticas (que son producidas por el hígado y luego liberadas a la sangre). Estos aumentos son excepciones al agotamiento de proteínas que ocurre en otras partes del cuerpo. Se cree que esta diferencia es el resultado de un posible efecto del cortisol para mejorar el transporte de aminoácidos hacia las células del hígado, pero no hacia la mayoría de las otras células, y para mejorar las enzimas hepáticas necesarias para la síntesis de proteínas.

Aumento de los aminoácidos en sangre, disminución del transporte de aminoácidos hacia las células extrahepáticas y mejora del transporte hacia las células hepáticas. Los estudios en tejidos aislados han demostrado que el cortisol deprime el transporte de aminoácidos hacia las células musculares y quizás hacia otras células extrahepáticas.

La disminución del transporte de aminoácidos hacia las células extrahepáticas disminuye sus concentraciones de aminoácidos intracelulares y, en consecuencia, disminuye la síntesis de proteínas. Sin embargo, el catabolismo celular de las proteínas continúa liberando aminoácidos que se difunden fuera de las células para aumentar la concentración de aminoácidos en plasma. Por lo tanto,*el cortisol moviliza los aminoácidos de los tejidos no hepáticos* y al hacerlo, disminuye las reservas de proteínas en los tejidos.

El aumento de la concentración plasmática de aminoácidos y el aumento del transporte de aminoácidos a las células hepáticas por el cortisol también podrían explicar la mayor utilización de los aminoácidos por el hígado para causar efectos tales como (1) aumento de la tasa de desaminación de los aminoácidos por el hígado, (2) aumento de la síntesis de proteínas en el hígado, (3) aumento de la formación de proteínas plasmáticas en el hígado y (4) aumento de la conversión de aminoácidos en glucosa, es decir, aumento de la gluconeogénesis. Por lo tanto, es posible que muchos de los efectos del cortisol en los sistemas metabólicos del cuerpo resulten principalmente de esta capacidad del cortisol para movilizar aminoácidos de los tejidos periféricos mientras que al mismo tiempo aumenta las enzimas hepáticas necesarias para los efectos hepáticos.

EFECTOS DEL CORTISOL SOBRE EL METABOLISMO DE LAS GRASAS

Movilización de ácidos grasos. De la misma manera que el cortisol promueve la movilización de aminoácidos del músculo, también promueve la movilización de ácidos grasos de

tejido adiposo. Esta movilización aumenta la concentración de ácidos grasos libres en el plasma, lo que también aumenta su utilización como energía. El cortisol también parece tener un efecto directo para mejorar la oxidación de los ácidos grasos en las células.

El mecanismo por el cual el cortisol promueve la movilización de ácidos grasos no se comprende completamente. Sin embargo, parte del efecto probablemente se deba a la disminución del transporte de glucosa a las células grasas. Recuerde que el α-glicerofosfato, que se deriva de la glucosa, es necesario tanto para la deposición como para el mantenimiento de los triglicéridos en estas células. En su ausencia, las células grasas comienzan a liberar ácidos grasos.

El aumento de la movilización de grasas por el cortisol, combinado con el aumento de la oxidación de los ácidos grasos en las células, ayuda a cambiar los sistemas metabólicos de las células de la utilización de glucosa como energía a la utilización de ácidos grasos en tiempos de inanición u otras situaciones de estrés. Sin embargo, este mecanismo del cortisol requiere varias horas para desarrollarse por completo; un efecto no tan rápido ni tan poderoso como un cambio similar provocado por una disminución de la insulina, como discutimos enCapitulo 79. Sin embargo, el mayor uso de ácidos grasos para la energía metabólica es un factor importante para la conservación a largo plazo de la glucosa y el glucógeno corporales.

El exceso de cortisol causa obesidad. Aunque el cortisol puede causar un grado moderado de movilización de ácidos grasos del tejido adiposo, en muchas personas se desarrolla un tipo peculiar de obesidad con una secreción excesiva de cortisol, con un depósito excesivo de grasa en las regiones del pecho y la cabeza del cuerpo, lo que produce un torso similar al de un búfalo y una "cara de luna" redondeada. Aunque la causa no está clara, se ha sugerido que esta obesidad es el resultado de una estimulación excesiva de la ingesta de alimentos, y que la grasa se genera en algunos tejidos del cuerpo más rápidamente de lo que se moviliza y oxida.

EL CORTISOL ES IMPORTANTE PARA RESISTIR EL ESTRÉS Y LA INFLAMACIÓN

Casi cualquier tipo de estrés, ya sea físico o neurogénico, causa un aumento inmediato y marcado de la secreción de ACTH por la glándula pituitaria anterior, seguido en minutos por un aumento considerable de la secreción adrenocortical de cortisol. Este efecto se demuestra dramáticamente por el experimento que se muestra en**Figura 78-6.**, en el que la formación y secreción de corticosteroides se multiplicó por seis en una rata entre 4 y 20 minutos después de la fractura de dos huesos de la pierna.

La siguiente lista detalla algunos de los diferentes tipos de estrés que aumentan la liberación de cortisol:

1. Trauma
2. Infección
3. Calor o frío intenso
4. Inyección de norepinefrina y otros fármacos simpaticomiméticos.
5. Cirugía
6. Inyección de sustancias necrotizantes debajo de la piel.
7. Sujetar a un animal para que no se mueva.
8. Enfermedades debilitantes

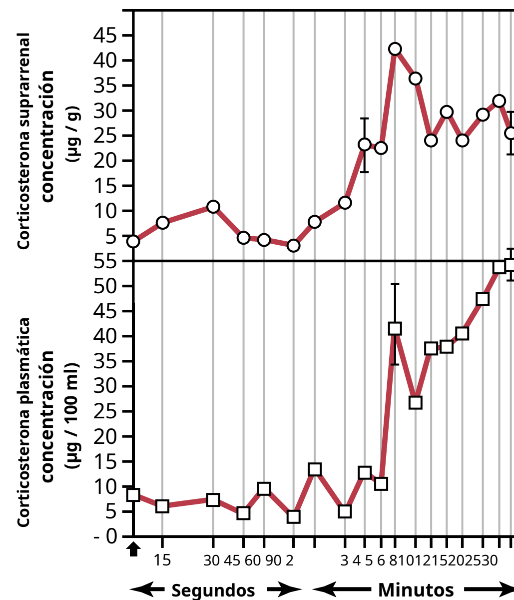


Figura 78-6.. Reacción rápida de la corteza suprarrenal de una rata al estrés causado por la fractura de la tibia y el peroné en el tiempo cero. (En la rata, se secreta corticosterona en lugar de cortisol).

Aunque la secreción de cortisol a menudo aumenta mucho en situaciones de estrés, no estamos seguros de por qué esto es de un beneficio significativo para el animal. Una posibilidad es que los glucocorticoides provoquen una rápida movilización de aminoácidos y grasas de sus reservas celulares, haciéndolos inmediatamente disponibles tanto para la energía como para la síntesis de otros compuestos, incluida la glucosa, que necesitan los diferentes tejidos del cuerpo. De hecho, se ha demostrado en algunos casos que los tejidos dañados que se agotan momentáneamente de proteínas pueden utilizar los aminoácidos recientemente disponibles para formar nuevas proteínas que son esenciales para la vida de las células. Además, los aminoácidos quizás se utilicen para sintetizar otras sustancias intracelulares esenciales, como purinas, pirimidinas y fosfato de creatina.

Todo esto es principalmente una suposición y está respaldado únicamente por el hecho de que el cortisol no suele movilizar las proteínas funcionales básicas de las células, como las proteínas contráctiles del músculo y las proteínas de las neuronas, hasta que se han liberado casi todas las demás proteínas. Este efecto preferencial del cortisol en la movilización de proteínas lábiles podría hacer que los aminoácidos estén disponibles para las células necesitadas para sintetizar sustancias esenciales para la vida.

Efectos antiinflamatorios de niveles altos de cortisol

Cuando los tejidos se dañan por un traumatismo, una infección con bacterias o de otras formas, casi siempre se "inflaman". En algunas afecciones, como en la artritis reumatoide, la inflamación es más dañina que el trauma o la enfermedad en sí. La administración de grandes cantidades de cortisol generalmente puede bloquear esta inflamación o incluso revertir muchos de sus efectos una vez que ha comenzado. Antes de intentar explicar la forma en que funciona el cortisol

Para bloquear la inflamación, repasemos los pasos básicos en el proceso de inflamación, que se discuten con más detalle en Capítulo 34.

Se producen cinco etapas principales de inflamación: (1) liberación de las células del tejido dañado de sustancias químicas como histamina, bradicinina, enzimas proteolíticas, prostaglandinas y leucotrienos que activan el proceso de inflamación;
(2) un aumento en el flujo sanguíneo en el área inflamada causado por algunos de los productos liberados de los tejidos, un efecto llamado *eritema;* (3) fuga de grandes cantidades de plasma casi puro de los capilares a las áreas dañadas debido al aumento de la permeabilidad capilar, seguida de la coagulación del líquido tisular, lo que provoca una *tipo de edema sin picaduras;* (4) infiltración del área por leucocitos; y (5) después de días o semanas, crecimiento de tejido fibroso que a menudo ayuda en el proceso de curación.

Cuando se secretan o inyectan grandes cantidades de cortisol a una persona, el glucocorticoide tiene dos funciones básicas *efectos antiinflamatorios:* (1) puede bloquear las primeras etapas del proceso de inflamación incluso antes de que comience una inflamación notable, o (2) si la inflamación ya ha comenzado, provoca una rápida resolución de la inflamación y una mayor rapidez de curación. Estos efectos se explican con más detalle en las siguientes secciones.

El cortisol previene el desarrollo de la inflamación estabilizando los lisosomas y por otros efectos. El cortisol tiene los siguientes efectos para prevenir la inflamación:

1. *El cortisol estabiliza las membranas lisosomales.* Esta estabilización es uno de sus efectos antiinflamatorios más importantes porque es mucho más difícil de lo normal que se rompan las membranas de los lisosomas intracelulares. Por lo tanto, las enzimas proteolíticas que se almacenan en los lisosomas y son liberadas por las células dañadas para causar inflamación se liberan en cantidades muy reducidas.
2. *El cortisol disminuye la permeabilidad de los capilares,* probablemente como un efecto secundario de la liberación reducida de enzimas proteolíticas. Esta disminución de la permeabilidad evita la pérdida de plasma hacia los tejidos.
3. *El cortisol disminuye la migración de glóbulos blancos al área inflamada y la fagocitosis de las células dañadas.* Estos efectos probablemente se deben al hecho de que el cortisol disminuye la formación de prostaglandinas y leucotrienos que, de otro modo, aumentarían la vasodilatación, la permeabilidad capilar y la movilidad de los glóbulos blancos.
4. *El cortisol inhibe el sistema inmunológico, lo que hace que la reproducción de linfocitos disminuya notablemente.* Los linfocitos T están especialmente suprimidos. A su vez, cantidades reducidas de células T y anticuerpos en el área inflamada disminuyen las reacciones tisulares que de otro modo promoverían la inflamación.
5. *El cortisol atenúa la fiebre principalmente porque reduce la liberación de interleucina-1 de los glóbulos blancos,* que es uno de los principales excitantes del sistema de control de temperatura hipotalámico. A su vez, la disminución de la temperatura reduce el grado de vasodilatación.

Por tanto, el cortisol tiene un efecto casi global en la reducción de todos los aspectos del proceso inflamatorio. No está claro cuánto de esta reducción resulta del simple efecto del cortisol en la estabilización de las membranas lisosomales y celulares versus su efecto en la reducción de la formación de prostaglandinas y leucotrienos a partir del ácido araquidónico en las membranas celulares dañadas y otros efectos del cortisol.

El cortisol provoca la resolución de la inflamación. Incluso después de que la inflamación se haya establecido bien, la administración de cortisol a menudo puede reducir la inflamación en cuestión de horas a unos pocos días. El efecto inmediato es bloquear la mayoría de los factores que promueven la inflamación. Además, sin embargo, se mejora la tasa de curación. Esto probablemente se deba a los mismos factores, principalmente indefinidos, que permiten al cuerpo resistir muchos otros tipos de estrés físico cuando se secretan grandes cantidades de cortisol. Quizás esto sea el resultado de (1) la movilización de aminoácidos y el uso de estos ácidos para reparar los tejidos dañados; (2) aumento de la glucogénesis que hace que la glucosa adicional esté disponible en los sistemas metabólicos críticos; (3) mayores cantidades de ácidos grasos disponibles para la energía celular; o (4) algún efecto del cortisol para inactivar o eliminar productos inflamatorios.

Independientemente de los mecanismos precisos por los que se produzca el efecto antiinflamatorio, este efecto del cortisol juega un papel importante en la lucha contra ciertos tipos de enfermedades, como la artritis reumatoide, la fiebre reumática y la glomerulonefritis aguda. Todas estas enfermedades se caracterizan por una inflamación local severa y los efectos nocivos en el cuerpo son causados principalmente por la inflamación asociada con la enfermedad.

Cuando se administra cortisol u otros glucocorticoides a pacientes con estas enfermedades, casi invariablemente la inflamación comienza a remitir en 24 horas. Aunque el cortisol no corrige la condición básica de la enfermedad, prevenir los efectos dañinos de la respuesta inflamatoria a menudo puede ser una medida que salve vidas.

Otros efectos del cortisol

El cortisol bloquea la respuesta inflamatoria a alérgicos

Reacciones. La reacción alérgica básica entre el antígeno y el anticuerpo no se ve afectada por el cortisol, e incluso se siguen produciendo algunos de los efectos secundarios de la reacción alérgica. Sin embargo, debido a que la respuesta inflamatoria es responsable de muchos de los efectos graves y, a veces, letales de las reacciones alérgicas, la administración de cortisol, seguida de su efecto en la reducción de la inflamación y la liberación de productos inflamatorios, puede salvar vidas. Por ejemplo, el cortisol previene eficazmente el shock o la muerte como resultado de la anafilaxia, una condición que de otro modo mataría a muchas personas, como se explica enCapítulo 35.

Efecto sobre las células sanguíneas y sobre la inmunidad en infecciones

Enfermedades. El cortisol disminuye la cantidad de eosinófilos y linfocitos en la sangre; este efecto comienza unos minutos después de la inyección de cortisol y se vuelve marcado en unas pocas horas. De hecho, un hallazgo de linfocitopenia o eosinopenia es un criterio diagnóstico importante para la sobreproducción de cortisol por la glándula suprarrenal.

Asimismo, la administración de grandes dosis de cortisol provoca una atrofia significativa del tejido linfoide en todo el cuerpo, lo que a su vez disminuye la producción de células T y anticuerpos del tejido linfoide. Como resultado, se reduce el nivel de inmunidad para casi todos los invasores extraños del cuerpo. En ocasiones, esta disminución puede provocar una infección fulminante y la muerte por enfermedades que de otro modo no serían letales, como la tuberculosis fulminante en una persona cuya enfermedad había sido detenida previamente. Sin embargo, esta capacidad del cortisol y otros glucocorticoides para suprimir la inmunidad los convierte en fármacos útiles para prevenir el rechazo inmunológico de corazones, riñones y otros tejidos trasplantados.

El cortisol aumenta la producción de glóbulos rojos mediante mecanismos que no están claros. Cuando las glándulas suprarrenales secretan un exceso de cortisol, a menudo se produce policitemia y, a la inversa, cuando las glándulas suprarrenales no segregan cortisol, a menudo se produce anemia.

Mecanismo celular de acción del cortisol

El cortisol, al igual que otras hormonas esteroides, ejerce sus efectos al interactuar primero con los receptores intracelulares en las células diana. Debido a que el cortisol es soluble en lípidos, puede difundirse fácilmente a través de la membrana celular. Una vez dentro de la célula, el cortisol se une con su receptor de proteína en el citoplasma, y el complejo hormona-receptor interactúa con secuencias de ADN reguladoras específicas, llamadas *elementos de respuesta a glucocorticoides,* para inducir o reprimir la transcripción de genes. Otras proteínas de la célula, llamadas *factores de transcripción,* también son necesarios para que el complejo hormona-receptor interactúe de manera apropiada con los elementos de respuesta a los glucocorticoides.

Los glucocorticoides aumentan o disminuyen la transcripción de muchos genes para alterar la síntesis de ARNm de las proteínas que median sus múltiples efectos fisiológicos. Por lo tanto, la mayoría de los efectos metabólicos del cortisol no son inmediatos, sino que requieren de 45 a 60 minutos para que se sinteticen las proteínas y hasta varias horas o días para que se desarrollen por completo. Alguna evidencia sugiere que los glucocorticoides, especialmente a altas concentraciones, también pueden tener algunos efectos rápidos. *efectos no genómicos* sobre el transporte de iones de la membrana celular que pueden contribuir a sus beneficios terapéuticos.

Modulación de los efectos de los glucocorticoides por 11β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa

Un mecanismo importante para modular los efectos fisiológicos del cortisol es la expresión tisular local de isoformas de la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β-HSD). Como se discutió previamente, una isoforma, la 11β-HSD2, metaboliza el cortisol a cortisona inactiva al nivel del prerreceptor en los túbulos renales y, por lo tanto, protege al receptor de mineralocorticoides de la activación por el cortisol. Esta enzima también está presente en otros tejidos como el colon, las glándulas sudoríparas, las glándulas salivales y la placenta (Figura 78-7.). Cuando la 11β-HSD2 es deficiente, como en *síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides* debido a mutaciones genéticas o ingestión excesiva de regaliz, o cuando las concentraciones de cortisol circulante son extremadamente altas, como en el síndrome de Cushing, este mecanismo para el metabolismo del cortisol puede verse abrumado. Como resultado, los altos niveles de cortisol activan fuertemente el receptor de mineralocorticoides y causan retención de sodio, hipertensión e hipopotasemia.

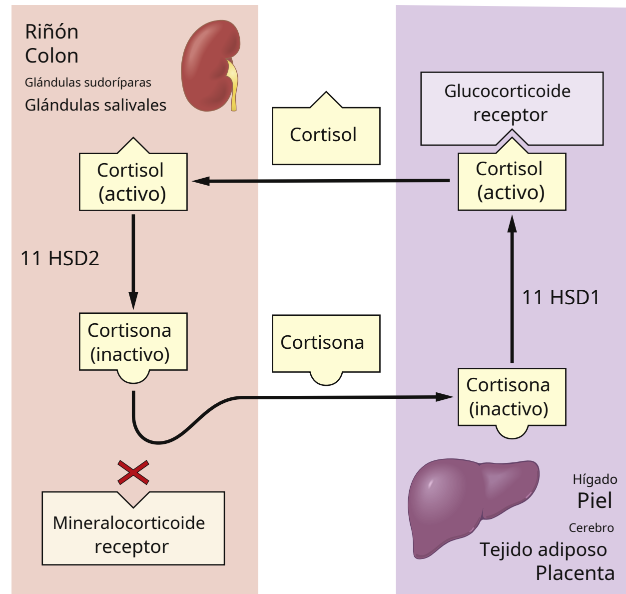


Figura 78-7.. Interconversión de cortisol activo y cortisona inactiva por las dos isoformas de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β-HSD1 y 11β-HSD2) en varios tejidos.

Por el contrario, tejidos como el hígado, el cerebro, el tejido adiposo, el músculo esquelético, los pulmones y la piel expresan otra isoforma, 11β-HSD1, que convierte la cortisona inactiva en cortisol activo (ver Figura 78-7.). Por tanto, la expresión de 11β-HSD1 amplifica los efectos fisiológicos de los glucocorticoides en los tejidos, mientras que la 11β-HSD2 tiene el efecto opuesto. Por esta razón, las isoformas de 11β-HSD2 pueden servir como "guardianes" intracelulares de la acción de los glucocorticoides tisulares.

Algunos estudios sugieren que el aumento de la expresión del tejido adiposo de 11β-HSD1 y la actividad glucocorticoide excesiva pueden contribuir a las anomalías metabólicas, incluida la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus, asociadas con la obesidad. La 11β-HSD1 cerebral elevada también se ha asociado con el deterioro cognitivo en el envejecimiento. Sin embargo, los factores fisiológicos que regulan estas isoformas de 11β-HSD y su papel en enfermedades comunes como la obesidad y la demencia aún no se conocen bien.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE CORTISOL POR HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA DE LA GLÁNDULA PITUITARIA

ACTH estimula la secreción de cortisol. A diferencia de la secreción de aldosterona por la zona glomerulosa, que está controlada principalmente por el potasio y la angiotensina II que actúan directamente sobre las células adrenocorticales, la secreción de cortisol está controlada casi por completo por ACTH que es secretada por la glándula pituitaria anterior. Esta hormona, también llamada *corticotropina* o *adrenocorticotropina,* también mejora la producción de andrógenos suprarrenales.

Química de ACTH. La ACTH se ha aislado en forma pura de la hipófisis anterior. Es un polipéptido grande, que tiene una longitud de cadena de 39 aminoácidos. Un polipéptido más pequeño, un producto digerido de ACTH que tiene una cadena.

longitud de 24 aminoácidos, tiene todos los efectos de la molécula total.

La secreción de ACTH está controlada por el factor liberador de corticotropina del hipotálamo. De la misma manera que otras hormonas hipofisarias se controlan mediante factores de liberación del hipotálamo, un factor de liberación importante también controla la secreción de ACTH. Este factor se llama *factor de liberación de corticotropina* (CRF). Se secreta en el plexo capilar primario del sistema portal hipofisario en la eminencia media del hipotálamo y luego se transporta a la glándula pituitaria anterior, donde induce la secreción de ACTH. CRF es un péptido compuesto por 41 aminoácidos. Los cuerpos celulares de las neuronas que secretan CRF se localizan principalmente en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Este núcleo, a su vez, recibe muchas conexiones nerviosas del sistema límbico y del tronco encefálico inferior.

La glándula pituitaria anterior puede secretar sólo cantidades mínimas de ACTH en ausencia de CRF. En cambio, la mayoría de las afecciones que causan altas tasas de secreción de ACTH inician esta secreción mediante señales que comienzan en las regiones basales del cerebro, incluido el hipotálamo, y luego se transmiten por CRF a la glándula pituitaria anterior.

ACTH activa las células adrenocorticales para producir esteroides aumentando el cAMP. El principal efecto de la ACTH sobre las células adrenocorticales es activar *adenilil ciclasa* en la membrana celular. Esta activación entonces induce la formación de AMPc en el citoplasma celular, alcanzando su efecto máximo en aproximadamente 3 minutos. El cAMP a su vez activa las enzimas intracelulares que provocan la formación de las hormonas adrenocorticales, que es otro ejemplo de cAMP como *segundo mensajero* sistema de señales.

El más importante de todos los pasos estimulados por ACTH para controlar la secreción adrenocortical es la activación de la enzima. *proteína quinasa A,* cuales *provoca la conversión inicial de colesterol en pregnenolona.* Esta conversión inicial es el paso "limitante de la velocidad" para todas las hormonas adrenocorticales, lo que explica por qué la ACTH es normalmente necesaria para que se forme cualquier hormona adrenocortical. La estimulación a largo plazo de la corteza suprarrenal por ACTH no solo aumenta la actividad secretora, sino que también causa hipertrofia y proliferación de las células adrenocorticales, especialmente en la zona fasciculada y la zona reticular, donde se secretan el cortisol y los andrógenos.

El estrés fisiológico aumenta la ACTH y la secreción adrenocortical. Como se señaló anteriormente en el capítulo, casi cualquier tipo de estrés físico o mental puede conducir en minutos a una secreción de ACTH muy mejorada y, en consecuencia, también de cortisol, lo que a menudo aumenta la secreción de cortisol hasta 20 veces. Este efecto fue demostrado por las respuestas secretoras adrenocorticales rápidas y fuertes después de un trauma que se muestran en**Figura 78-6.**.

Los estímulos de dolor causados por el estrés físico o el daño tisular se transmiten primero hacia arriba a través del tronco encefálico

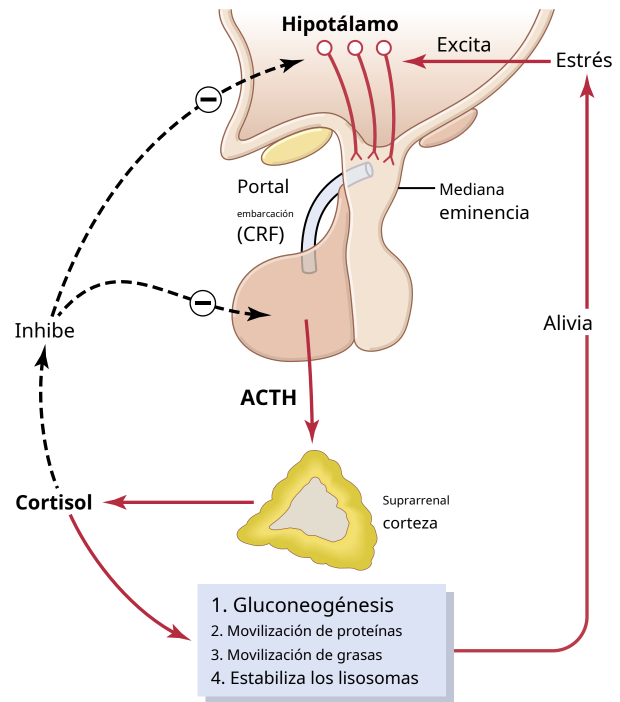


Figura 78-8.. Mecanismo de regulación de la secreción de glucocorticoides. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CRF, factor liberador de corticotropina.

a las neuronas del núcleo paraventricular y, finalmente, a la eminencia media del hipotálamo, como se muestra en **Figura 78-8.**. Aquí, el CRF se secreta en el sistema portal hipofisario. En cuestión de minutos, toda la secuencia de control conduce a grandes cantidades de cortisol en la sangre.

El estrés mental puede provocar un aumento igualmente rápido de la secreción de ACTH. Se cree que este aumento es el resultado de una mayor actividad en el sistema límbico, especialmente en la región de la amígdala y el hipocampo, los cuales luego transmiten señales al hipotálamo medial posterior.

Efecto inhibidor del cortisol sobre el hipotálamo y la hipófisis anterior para disminuir la secreción de ACTH. El cortisol tiene efectos de retroalimentación negativa directa sobre (1) el hipotálamo para disminuir la formación de CRF y (2) la glándula pituitaria anterior para disminuir la formación de ACTH. Ambas reacciones ayudan a regular la concentración plasmática de cortisol. Es decir, siempre que la concentración de cortisol se vuelve demasiado alta, las reacciones reducen automáticamente la ACTH hacia un nivel de control normal.

Resumen del sistema de control de cortisol

Figura 78-8. muestra el sistema general para el control de la secreción de cortisol. La clave de este control es la excitación del hipotálamo por diferentes tipos de estrés. Los estímulos de estrés activan todo el sistema para provocar una rápida liberación de cortisol y, a su vez, el cortisol inicia una serie de efectos metabólicos dirigidos a aliviar la naturaleza dañina del estado estresante.

La retroalimentación directa de cortisol tanto al hipotálamo como a la glándula pituitaria anterior también ocurre para disminuir la concentración de cortisol en el plasma en momentos en que el cuerpo no experimenta estrés. Sin embargo, los estímulos de estrés son los más potentes; siempre pueden romper esta retroalimentación inhibidora directa del cortisol, causando exacerbaciones periódicas de la secreción de cortisol en múltiples momentos durante el día (**Figura 78-9.**) o secreción prolongada de cortisol en momentos de estrés crónico.

Ritmo circadiano de secreción de glucocorticoides. Estas-Las tasas cretorias de CRF, ACTH y cortisol son altas temprano en la mañana pero bajas al final de la noche, como se muestra en **Figura 78-9.**; El nivel de cortisol plasmático oscila entre un máximo de unos 20 μg / dl una hora antes de levantarse por la mañana y un mínimo de unos 5 μg / dl alrededor de la medianoche. Este efecto resulta de una alteración cíclica de 24 horas en las señales del hipotálamo que causan la secreción de cortisol. Cuando una persona cambia sus hábitos de sueño diarios, el ciclo cambia en consecuencia. Por lo tanto, las mediciones de los niveles de cortisol en sangre son significativas solo cuando se expresan en términos del tiempo del ciclo en el que se realizan las mediciones.

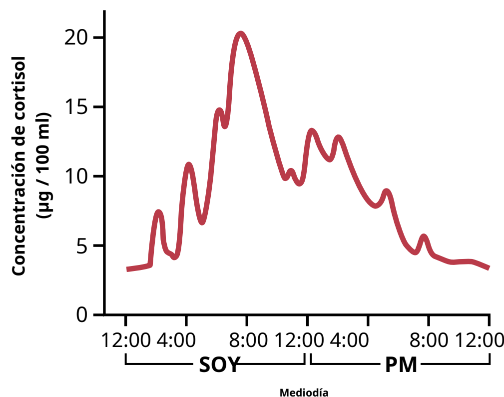


Figura 78-9.. Patrón típico de concentración de cortisol durante el día. Tenga en cuenta las oscilaciones en la secreción, así como una secreción diaria.
surge aproximadamente una hora después de despertarse por la mañana.

Síntesis y secreción de ACTH en asociación con la hormona estimulante de los melanocitos, lipotropina y endorfina

Cuando la ACTH es secretada por la glándula pituitaria anterior, se secretan simultáneamente varias otras hormonas que tienen estructuras químicas similares. El gen que se transcribe para formar la molécula de ARN que causa la síntesis de ACTH inicialmente causa la formación de una proteína considerablemente más grande, una preprohormona llamada*pro-opiomelanocortina*
(POMC), que es el precursor de ACTH y varios otros péptidos, incluidos *hormona estimulante de los melanocitos* (MSH), *β-lipotropina, β-endorfina,* y algunos otros**Figura 78-10.**). En condiciones normales, la pituitaria no secreta la mayoría de estas hormonas en cantidad suficiente para tener un efecto importante en el cuerpo humano, pero cuando la tasa de secreción de ACTH es alta, como puede ocurrir en personas con enfermedad de Addison, se forman algunos de las otras hormonas derivadas de POMC también pueden aumentar.

El gen POMC se transcribe activamente en varios tejidos, incluidas las células corticotropas de la hipófisis anterior, las neuronas POMC en el núcleo arqueado del hipotálamo, las células de la dermis y el tejido linfoide. En todos estos tipos de células, POMC se procesa para formar una serie de péptidos más pequeños. El tipo preciso de productos derivados de POMC de un tejido en particular depende del tipo de enzimas de procesamiento presentes en el tejido. Por tanto, las células corticotrofas hipofisarias expresan*prohormona convertasa 1* (PC1), lo que da como resultado la producción de péptido N-terminal, que se une al péptido, ACTH y β-lipotropina. En el hipotálamo, la expresión de PC2 conduce a la producción de α-MSH, β-MSH, γ-MSH y β-endorfina, pero no ACTH. Como se discutió enCapítulo 72La α-MSH formada por neuronas del hipotálamo juega un papel importante en la regulación del apetito.

En *melanocitos* ubicado en abundancia entre la dermis y la epidermis de la piel, MSH estimula la formación del pigmento negro *melanina* y lo dispersa a la epidermis. La inyección de MSH en una persona durante 8 a 10 días puede aumentar considerablemente el oscurecimiento de la piel. El efecto es

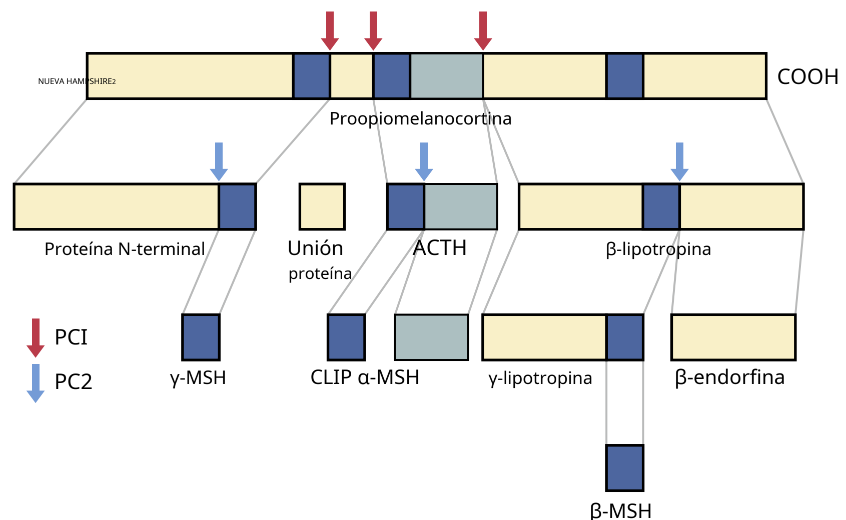


Figura 78-10.. Procesamiento de la pro-opiomelanocortina por la prohormona convertasa 1 (PC1; *flechas rojas*) y PC2 (*flechas azules*). La expresión específica de tejido de estas dos enzimas da como resultado diferentes péptidos producidos en varios tejidos. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CLIP, péptido intermedio de tipo corticotropina; MSH, hormona estimulante de los melanocitos.

mucho mayor en personas que tienen la piel genéticamente oscura que en las personas de piel clara.

En algunos animales, un "lóbulo" intermedio de la glándula pituitaria, llamado *pars intermedia,* está muy desarrollado y se encuentra entre los lóbulos pituitarios anterior y posterior. Este lóbulo segrega una cantidad especialmente grande de MSH. Además, esta secreción es controlada independientemente por el hipotálamo en respuesta a la cantidad de luz a la que está expuesto el animal o en respuesta a otros factores ambientales. Por ejemplo, algunos animales árticos desarrollan un pelaje oscuro en el verano y, sin embargo, tienen un pelaje completamente blanco en el invierno.

ACTH, debido a que contiene una secuencia MSH, tiene aproximadamente $1/30$ tanto efecto estimulante de melanocitos como MSH. Además, debido a que las cantidades de MSH pura secretada en humanos son extremadamente pequeñas, mientras que las de ACTH son grandes, es probable que la ACTH sea normalmente más importante que la MSH para determinar la cantidad de melanina en la piel.

Andrógenos suprarrenales

Varias hormonas sexuales masculinas moderadamente activas llamadas *andrógenos suprarrenales* (el más importante de los cuales es *dehidroepiandrosterona*) son secretados continuamente por la corteza suprarrenal, especialmente durante la vida fetal, como se analiza en Capítulo 84. Además, la progesterona y los estrógenos, que son hormonas sexuales femeninas, se secretan en cantidades diminutas.

Normalmente, los andrógenos suprarrenales solo tienen efectos débiles en los seres humanos. Es posible que parte del desarrollo temprano de los órganos sexuales masculinos se deba a la secreción infantil de andrógenos suprarrenales. Los andrógenos suprarrenales también ejercen efectos leves en la mujer, no solo antes de la pubertad sino también a lo largo de la vida. Gran parte del crecimiento del vello púbico y axilar en la mujer se debe a la acción de estas hormonas.

En los tejidos extraadrenales, algunos de los andrógenos suprarrenales se convierten en testosterona, la principal hormona sexual masculina, que probablemente explica gran parte de su actividad androgénica. Los efectos fisiológicos de los andrógenos se analizan enCapítulo 81 en relación con la función sexual masculina.

Anormalidades de la secreción adrenocortical

Hipoadrenalismo (insuficiencia suprarrenal) - Enfermedad de Addison

La enfermedad de Addison es el resultado de una incapacidad de las cortezas suprarrenales para producir suficientes hormonas adrenocorticales, y esto a su vez es causado con mayor frecuencia por *atrofia primaria* o *lesión* de las cortezas suprarrenales. En aproximadamente el 80% de los casos, la atrofia es causada por autoinmunidad contra las cortezas. La hipofunción de las glándulas suprarrenales también puede ser causada por la destrucción tuberculosa de las glándulas suprarrenales o la invasión de las cortezas suprarrenales por el cáncer.

En algunos casos, la insuficiencia suprarrenal es secundaria a una función alterada de la glándula pituitaria, que no produce suficiente ACTH. Cuando la producción de ACTH es demasiado baja, la producción de cortisol y aldosterona disminuye y, finalmente, las glándulas suprarrenales pueden atrofiarse debido a la falta de estimulación de ACTH. La insuficiencia suprarrenal secundaria es mucho más común que la enfermedad de Addison, que a veces se denomina *insuficiencia suprarrenal primaria*. Las alteraciones de la insuficiencia suprarrenal grave se describen en las siguientes secciones.

Deficiencia de mineralocorticoides. Falta de aldosterona se- La creación disminuye en gran medida la reabsorción de sodio en los túbulos renales y, en consecuencia, permite que los iones de sodio, los iones de cloruro y el agua se pierdan en la orina en gran profusión. El resultado neto es un volumen de líquido extracelular muy disminuido e hiponatremia. Además, se desarrolla hiperpotasemia y acidosis leve debido a que no se secretan iones de potasio e hidrógeno a cambio de la reabsorción de sodio.

A medida que se agota el líquido extracelular, el volumen plasmático disminuye, la concentración de glóbulos rojos aumenta notablemente, el gasto cardíaco y la presión arterial disminuyen, y el paciente puede sufrir un estado de shock, que suele ocurrir en el paciente no tratado 4 días a 2 semanas después del cese completo de la secreción de mineralocorticoides.

Deficiencia de glucocorticoides. Pérdida de secreción de cortisol. hace imposible que una persona con la enfermedad de Addison mantenga una concentración normal de glucosa en sangre entre comidas porque no puede sintetizar cantidades significativas de glucosa por gluconeogénesis. Además, la falta de cortisol reduce la movilización de proteínas y grasas de los tejidos, deprimiendo muchas otras funciones metabólicas del cuerpo. Esta lentitud de la movilización de energía cuando no se dispone de cortisol es uno de los principales efectos perjudiciales de la deficiencia de glucocorticoides. Incluso cuando se dispone de cantidades excesivas de glucosa y otros nutrientes, los músculos de la persona están débiles, lo que indica que los glucocorticoides son necesarios para mantener otras funciones metabólicas de los tejidos además del metabolismo energético.

La falta de secreción adecuada de glucocorticoides también hace que una persona con la enfermedad de Addison sea muy susceptible a los efectos de deterioro de diferentes tipos de estrés, e incluso una infección respiratoria leve puede causar la muerte.

Pigmentación de melanina. Otra característica de la mayoría de las personas con enfermedad de Addison es la pigmentación de melanina de las membranas mucosas y la piel. Esta melanina no siempre se deposita de manera uniforme pero ocasionalmente se deposita en manchas, y se deposita especialmente en las zonas de piel fina, como las mucosas de los labios y la piel fina de los pezones.

Cuando se deprime la secreción de cortisol, también se deprime la retroalimentación negativa normal al hipotálamo y la glándula pituitaria anterior, lo que permite tasas tremendas de secreción de ACTH, así como secreción simultánea de cantidades aumentadas de MSH. Las grandes cantidades de ACTH probablemente causan la mayor parte del efecto de pigmentación porque pueden estimular la formación de melanina por los melanocitos de la misma manera que lo hace la MSH.

Tratamiento de personas con enfermedad de Addison. Una monja- La persona tratada con destrucción suprarrenal total muere en unos pocos días a unas pocas semanas debido a la debilidad y, por lo general, a un shock circulatorio. Sin embargo, una persona así puede vivir años si se administran diariamente pequeñas cantidades de mineralocorticoides y glucocorticoides.

Crisis suprarrenal. Como se señaló anteriormente en el capítulo, en ocasiones se secretan grandes cantidades de glucocorticoides en respuesta a diferentes tipos de estrés físico o mental. En una persona con enfermedad de Addison, la producción de glucocorticoides no aumenta durante el estrés. Sin embargo, durante diferentes tipos de traumatismos, enfermedades u otros tipos de estrés, como operaciones quirúrgicas, es probable que una persona tenga una necesidad aguda de mayores cantidades de glucocorticoides y, a menudo, debe recibir 10 o más veces las cantidades normales de glucocorticoides para evitar la muerte. .



Figura 78-11.. Una persona con síndrome de Cushing antes*(izquierda)* y después *(Derecha)* una suprarrenalectomía subtotal. *(Cortesía del Dr. Leonard Posey.)*

Esta necesidad crítica de glucocorticoides adicionales y la debilidad grave asociada en momentos de estrés agudo se denomina *suprarrenal* (o *Addisonian) crisis.*

Hiperadrenalismo: síndrome de Cushing

La hipersecreción por parte de la corteza suprarrenal provoca una cascada compleja de efectos hormonales denominada *Síndrome de Cushing.* Muchas de las anomalías del síndrome de Cushing pueden atribuirse a cantidades anormales de cortisol, pero la secreción excesiva de andrógenos también puede causar efectos importantes. El hipercortisolismo puede ocurrir por múltiples causas, que incluyen (1) adenomas de la hipófisis anterior que secretan grandes cantidades de ACTH, que luego causa hiperplasia suprarrenal y secreción excesiva de cortisol; (2) función anormal del hipotálamo que causa niveles altos de hormona liberadora de corticotropina, que estimula el exceso de liberación de ACTH; (3) "secreción ectópica" de ACTH por un tumor en otra parte del cuerpo, como un carcinoma abdominal; y (4) adenomas de la corteza suprarrenal. Cuando el síndrome de Cushing es secundario a una secreción excesiva de ACTH por la pituitaria anterior, esta condición se conoce como*Enfermedad de Cushing.*

La secreción excesiva de ACTH es la causa más común del síndrome de Cushing y se caracteriza por niveles plasmáticos elevados de ACTH y cortisol. La sobreproducción primaria de cortisol por las glándulas suprarrenales representa alrededor de 20 a 25% de los casos clínicos de síndrome de Cushing y por lo general se asocia con niveles reducidos de ACTH debido a la inhibición por retroalimentación de cortisol de la secreción de ACTH por la glándula pituitaria anterior.

La administración de grandes dosis de dexametasona, un glucocorticoide sintético, se puede utilizar para distinguir entre *Dependiente de ACTH* y *Independiente de ACTH* Síndrome de Cushing. En pacientes que tienen sobreproducción de ACTH debido a un adenoma hipofisario secretor de ACTH o a una disfunción hipotalámica-hipofisaria, las dosis bajas de dexametasona por lo general no suprimen la secreción de ACTH normalmente. Al aumentar la dosis de dexametasona a niveles muy altos, la ACTH eventualmente puede suprimirse en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Cushing. Por el contrario, los pacientes con sobreproducción suprarrenal primaria de cortisol (ACTH-síndrome de Cushing independiente) suelen tener niveles bajos o indetectables de ACTH.

La prueba de dexametasona, aunque se usa ampliamente, a veces puede resultar en un diagnóstico incorrecto porque algunos tumores hipofisarios secretores de ACTH responden a la dexametasona con secreción de ACTH suprimida. Además, los tumores malignos no hipofisarios que producen ACTH de forma ectópica, como algunos carcinomas de pulmón, no responden a la retroalimentación negativa de glucocorticoides. Por lo tanto, la prueba de dexametasona generalmente se considera un primer paso en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing.

El síndrome de Cushing también puede ocurrir cuando se administran grandes cantidades de glucocorticoides durante períodos prolongados con fines terapéuticos. Por ejemplo, los pacientes con inflamación crónica asociada con enfermedades como la artritis reumatoide a menudo se tratan con glucocorticoides y pueden experimentar algunos de los síntomas clínicos del síndrome de Cushing.

Una característica especial del síndrome de Cushing es la movilización de grasa de la parte inferior del cuerpo, con un depósito adicional concomitante de grasa en las regiones torácica y abdominal superior, dando lugar a un torso parecido a un búfalo. La secreción excesiva de esteroides también conduce a una apariencia edematosa de la cara, y la potencia androgénica de algunas de las hormonas a veces causa acné e hirsutismo (crecimiento excesivo del vello facial). La apariencia de la cara se describe con frecuencia como una "cara de luna", como se demostró en el paciente no tratado con síndrome de Cushing a la izquierda en**Figura 78-11.**. Aproximadamente el 80% de los pacientes tienen hipertensión, presumiblemente debido a los efectos mineralocorticoides del cortisol.

Efectos del síndrome de Cushing sobre los carbohidratos y Metabolismo proteico. La abundancia de cortisol secretada en el síndrome de Cushing puede aumentar la concentración de glucosa en sangre, a veces a valores tan altos como 200 mg / dl después de las comidas, hasta el doble de lo normal. Este aumento se debe principalmente al aumento de la gluconeogénesis y la disminución de la utilización de glucosa por los tejidos.

Los efectos de los glucocorticoides sobre el catabolismo de proteínas suelen ser profundos en el síndrome de Cushing, lo que provoca una disminución considerable de las proteínas tisulares en casi todas partes del cuerpo con excepción del hígado; las proteínas plasmáticas tampoco se ven afectadas. La pérdida de proteínas de los músculos en particular causa debilidad severa. La pérdida de síntesis de proteínas en los tejidos linfoides conduce a un sistema inmunológico deprimido y, por lo tanto, estos pacientes son muy susceptibles a las infecciones. Incluso las fibras de colágeno de proteína en el tejido subcutáneo están disminuidas de modo que los tejidos subcutáneos se desgarran fácilmente, lo que resulta en el desarrollo de grandes*estrías violáceas*donde se han separado. Además, la deposición de proteínas severamente disminuida en los huesos a menudo causa graves*osteoporosis* con la consiguiente debilidad de los huesos.

Tratamiento de personas con síndrome de Cushing. Tratar-
El tratamiento de las personas con síndrome de Cushing consiste en extirpar un tumor suprarrenal si esta es la causa o disminuir la secreción de ACTH, si es posible. Las glándulas pituitarias hipertrofiadas o incluso los tumores pequeños en la pituitaria que secretan en exceso ACTH a veces pueden extirparse quirúrgicamente o destruirse mediante radiación. Fármacos que bloquean la esteroidogénesis, como*metirapona, ketoconazol,* y *aminoglutetimida,* o que inhiben la secreción de ACTH, como *antagonistas de la serotonina* y GABA- *inhibidores de transaminasas,* También se puede utilizar cuando la cirugía no sea factible. Si la secreción de ACTH no se puede reducir fácilmente, el único tratamiento satisfactorio suele ser la adrenalectomía bilateral parcial (o incluso total), seguida de la administración de esteroides suprarrenales para compensar cualquier insuficiencia que se desarrolle.

Aldosteronismo primario (síndrome de Conn)

Ocasionalmente se produce un pequeño tumor de las células de la zona glomerulosa que secreta grandes cantidades de aldosterona; la condición resultante se llama*aldosteronismo primario* o *Síndrome de Conn.* Además, en algunos casos, las cortezas suprarrenales hiperplásicas secretan aldosterona en lugar de cortisol. Los efectos del exceso de aldosterona se analizan en detalle anteriormente en este capítulo. Los efectos más importantes son hipopotasemia, alcalosis metabólica leve, un ligero aumento del volumen de líquido extracelular y del volumen sanguíneo, un aumento modesto de la concentración plasmática de sodio (por lo general <4-6-mEq / L de aumento) y, casi siempre, hipertensión. Especialmente interesantes en personas con aldosteronismo primario son los períodos ocasionales de parálisis muscular causada por la hipopotasemia. La parálisis es causada por un efecto depresor de la baja concentración extracelular de potasio sobre la transmisión del potencial de acción por las fibras nerviosas, como se explica enCapítulo 5.

Uno de los criterios diagnósticos del aldosteronismo primario es la disminución de la concentración plasmática de renina. Esta disminución es el resultado de la supresión por retroalimentación de la secreción de renina causada por el exceso de aldosterona o por el exceso de volumen de líquido extracelular y presión arterial resultante del aldosteronismo. El tratamiento del aldosteronismo primario puede incluir la extirpación quirúrgica del tumor o de la mayor parte del tejido suprarrenal cuando la causa es la hiperplasia. Otra opción de tratamiento es el antagonismo farmacológico del receptor de mineralocorticoides con espironolactona o eplerenona.

Síndrome adrenogenital

Ocasionalmente, un tumor de la corteza suprarrenal secreta cantidades excesivas de andrógenos que provocan intensos efectos masculinizantes en todo el cuerpo. Si este fenómeno ocurre en una mujer, se desarrollan características viriles, incluido el crecimiento de una barba, una voz mucho más profunda, ocasionalmente calvicie si ella también tiene el rasgo genético de la calvicie, distribución masculina del vello en el cuerpo y el pubis, crecimiento del clítoris para parecerse a un pene y depósito de proteínas en la piel y especialmente en los músculos para dar características masculinas típicas.

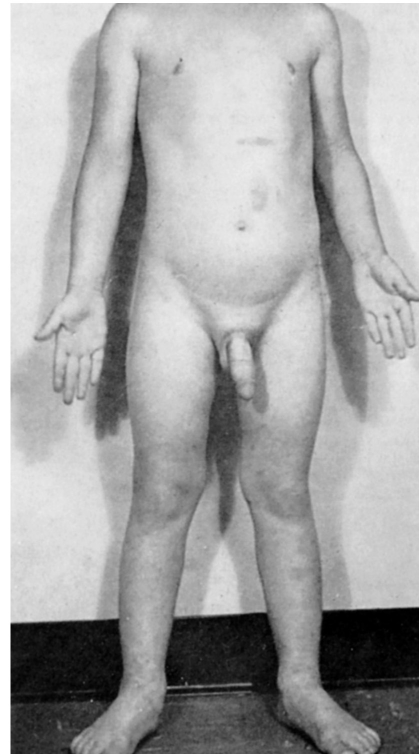


Figura 78-12.. Síndrome adrenogenital en un niño de 4 años.*(Cortesía del Dr. Leonard Posey.)*

En el varón prepuberal, un tumor suprarrenal virilizante provoca las mismas características que en la mujer más un rápido desarrollo de los órganos sexuales masculinos, como se muestra en **Figura 78-12.**, que muestra a un niño de 4 años con síndrome adrenogenital. En el varón adulto, las características virilizantes del síndrome adrenogenital suelen quedar oscurecidas por las características virilizantes normales de la testosterona secretada por los testículos. A menudo es difícil hacer un diagnóstico de síndrome adrenogenital en el varón adulto. En el síndrome adrenogenital, la excreción de 17-cetoesteroides (que se derivan de los andrógenos) en la orina puede ser de 10 a 15 veces mayor que la normal. Este hallazgo se puede utilizar para diagnosticar la enfermedad.

Bibliografía

Berger I, Werdermann M, Bornstein SR, Steenblock C: La glándula suprarrenal en el estrés: adaptación a nivel celular. J Steroid Biochem Mol Biol 190: 198, 2019.

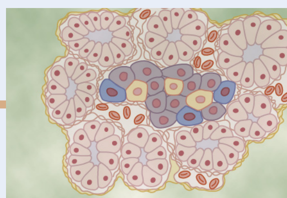
Bornstein SR: factores predisponentes a la insuficiencia suprarrenal. N Engl J Med 360: 2328, 2009.

Chapman K, Holmes M, Seckl J: 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasas: guardianes intracelulares de la acción de los glucocorticoides tisulares. Physiol Rev 93: 1139, 2013.

Dineen R, Stewart PM, Sherlock M: factores que influyen en la acción de los glucocorticoides en pacientes que reciben terapia con glucocorticoides. Clin Endocrinol (Oxf) 90: 3, 2019.

Feelders RA, Hofland LJ: Tratamiento médico de la enfermedad de Cushing. J Clin Endocrinol Metab 98: 425, 2013.

Funder JW: Aldosteronismo primario. Hipertensión 74: 458, 2019.
Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen AJ: Papel de la hemodinámica renal y la presión arterial en el "escape" de aldosterona. Hipertensión 6: I183, 1984.
Hardy RS, Zhou H, Seibel MJ, Cooper MS: Glucocorticoides y hueso: Consecuencias del exceso endógeno y exógeno y la terapia de reemplazo. Endocr Rev 39: 519, 2018.
Loriaux DL: Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. N Engl J Med 376: 1451, 2017.
Raff H, Carroll T: síndrome de Cushing: de los principios fisiológicos al diagnóstico y la atención clínica. J Physiol 593: 493, 2015.
Raff H, Sharma ST, Nieman LK: Base fisiológica para la etiología, diagnóstico y tratamiento de los trastornos suprarrenales: síndrome de Cushing, insuficiencia suprarrenal e hiperplasia suprarrenal congénita. Compr Physiol 4: 739, 2014.
Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H: Crisis suprarrenal. N Engl J Med 381: 852, 2019.
Seccia TM, Caroccia B, Gomez-Sanchez EP, et al: Endocr Rev 39: 1029, 2018.
Scaroni C, Zilio M, Foti M, Boscaro M: Anormalidades del metabolismo de la glucosa en el síndrome de Cushing: de la base molecular al manejo clínico. Endocr Rev 38: 189, 2017.
Spat A, Hunyady L: Control de la secreción de aldosterona: un modelo de convergencia en las vías de señalización celular. Physiol Rev 84: 489, 2004.
Stowasser M, Gordon RD: Aldosteronismo primario: definiciones cambiantes y nuevos conceptos de fisiología y fisiopatología tanto dentro como fuera del riñón. Physiol Rev 96: 1327, 2016.
Tritos NA, Biller BMK: Terapia médica para el síndrome de Cushing en el siglo XXI. Endocrinol Metab Clin North Am 47: 427, 2018.
Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK: El espectro en expansión del aldosteronismo primario: implicaciones para el diagnóstico, patogenia y tratamiento. Endocr Rev 39: 1057, 2018.
Wehling M: acciones rápidas de la aldosterona revisitadas: receptores en el centro de atención. J Steroid Biochem Mol Biol 176: 94, 2018.
Weikum ER, Knuesel MT, Ortlund EA, Yamamoto KR: control del receptor de glucocorticoides de la transcripción: precisión y plasticidad mediante alosterio. Nat Rev Mol Cell Biol 18: 159, 2017.



CAPÍTULO 7 9

Insulina, glucagón y diabetes mellitus

El páncreas, además de sus funciones digestivas, segrega dos hormonas principales, *insulina* y *glucagón*, que son cruciales para la regulación normal del metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas. Aunque el páncreas segrega otras hormonas, como*amilina, somatostatina,* y *polipéptido pancreático,* sus funciones no están tan bien establecidas. El propósito principal de este capítulo es discutir las funciones fisiológicas de la insulina y el glucagón y la fisiopatología de las enfermedades, especialmente*diabetes mellitus*, causado por la secreción o actividad anormal de estas hormonas.

Anatomía fisiológica del páncreas

El páncreas está compuesto por dos tipos principales de tejidos, como se muestra en **Figura 79-1**: (1) el *acini,* que secretan jugos digestivos en el duodeno, y (2) el *Islotes de Langerhans,* que secretan insulina y glucagón directamente a la sangre. Las secreciones digestivas del páncreas se tratan en Capítulo 65.

El páncreas humano tiene de 1 a 2 millones de islotes de Langerhans. Cada islote tiene solo unos 0,3 milímetros de diámetro y está organizado alrededor de pequeños capilares, en los que sus células secretan sus hormonas. Los islotes contienen tres tipos principales de células: *Alfa Beta,* y *delta* células, que se distinguen entre sí por sus características morfológicas y de tinción.

Las células beta, que constituyen aproximadamente el 60% de todas las células de los islotes, se encuentran principalmente en el medio de cada islote y secretan *insulina* y *amilina* una hormona que a menudo se secreta en paralelo con la insulina, aunque su función no se comprende bien. Las células alfa, alrededor del 25% del total, secretan *glucagón,* y las células delta, alrededor del 10% del total, secretan *somatostatina.* Además, al menos otro tipo de celda, la *Celda de PP*, está presente en pequeñas cantidades en los islotes y secreta una hormona llamada *polipéptido pancreático.*

Las estrechas interrelaciones entre estos tipos de células en los islotes de Langerhans permiten la comunicación de célula a célula y el control directo de la secreción de algunas de las hormonas por parte de otras hormonas. Por ejemplo, la insulina inhibe la secreción de glucagón, la amilina inhibe la secreción de insulina y la somatostatina inhibe la secreción de insulina y glucagón.

LA INSULINA Y SUS EFECTOS METABÓLICOS

La insulina fue aislada por primera vez del páncreas en 1922 por Banting y Best, y casi de la noche a la mañana rescataron a pacientes con casos graves de diabetes mellitus de un rápido deterioro de la salud y una muerte prematura. Históricamente, la insulina ha sido asociada con el "azúcar en sangre", y es cierto que la insulina tiene efectos profundos sobre el metabolismo de los carbohidratos. Sin embargo, las anomalías del metabolismo de las grasas que causan afecciones como la acidosis y la arteriosclerosis también son causas importantes de morbilidad y muerte en pacientes con diabetes mellitus. Los pacientes con diabetes prolongada y no tratada tienen una capacidad disminuida para sintetizar proteínas, lo que conduce al desgaste de los tejidos y a muchos trastornos funcionales celulares. Por lo tanto, está claro que la insulina afecta el metabolismo de las grasas y las proteínas casi tanto como afecta el metabolismo de los carbohidratos.

LA INSULINA ES UNA HORMONA ASOCIADA CON LA ABUNDANCIA DE ENERGÍA

A medida que analicemos la insulina en las próximas páginas, resultará evidente que la secreción de insulina está asociada con la abundancia de energía. Es decir, cuando la dieta de una persona incluye una gran abundancia de alimentos que aportan energía, especialmente cantidades excesivas de carbohidratos, aumenta la secreción de insulina. A su vez, la insulina juega un papel importante en el almacenamiento del exceso de energía. En el caso de un exceso de carbohidratos, hace que se almacenen como glucógeno, principalmente en el hígado y los músculos. Además, todo el exceso de carbohidratos que no se puede almacenar como glucógeno se convierte bajo el estímulo de la insulina en grasas y se almacena en el tejido adiposo. En el caso de las proteínas, la insulina tiene un efecto directo.

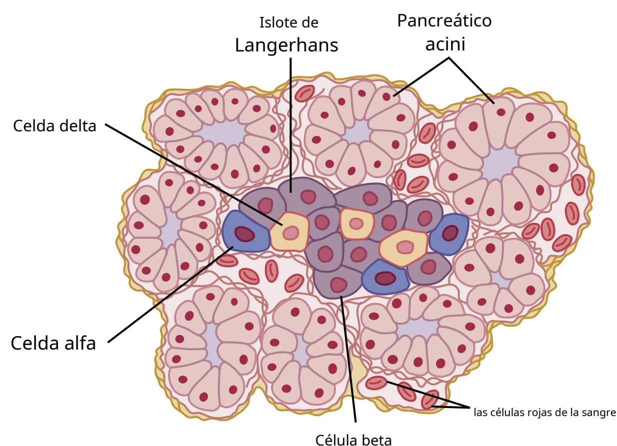


Figura 79-1. Anatomía fisiológica de un islote de Langerhans en el páncreas.

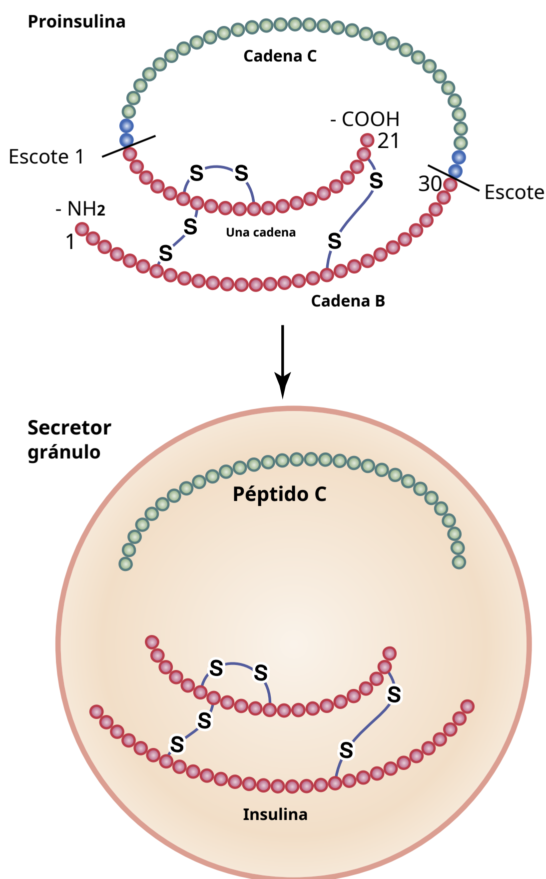


Figura 79-2. Un esquema de la molécula de proinsulina humana, que se escinde en el aparato de Golgi de las células beta pancreáticas para formar el péptido de conexión (péptido C) y la insulina, que se compone de las cadenas A y B conectadas por enlaces disulfuro. El péptido C y la insulina se envasan en gránulos y se secretan en cantidades equimolares, junto con una pequeña cantidad de proinsulina.

en la promoción de la absorción de aminoácidos por las células y la conversión de estos aminoácidos en proteínas. Además, inhibe la degradación de proteínas que ya se encuentran en las células.

QUÍMICA Y SÍNTESIS DE LA INSULINA

La insulina humana, que tiene un peso molecular de 5808, se compone de dos cadenas de aminoácidos, que se muestran en**Figura 79-2**, que están conectados entre sí mediante enlaces disulfuro. Cuando las dos cadenas de aminoácidos se separan, se pierde la actividad funcional de la insulina.

La insulina se sintetiza en las células beta mediante la maquinaria celular habitual para la síntesis de proteínas, como se explica en Capítulo 3, comenzando con la traducción del ARN de la insulina por los ribosomas unidos al retículo endoplásmico para formar *preproinsulina*. Esta preproinsulina inicial tiene un peso molecular de aproximadamente 11.500, pero luego se escinde en el retículo endoplásmico para formar un*proinsulina* con un peso molecular de aproximadamente 9000 y que consta de tres cadenas de péptidos, A, B y C.La mayor parte de la proinsulina se escinde aún más en el aparato de Golgi para formar insulina, que se compone de las cadenas A y B conectadas por enlaces disulfuro. , y el péptido de la cadena C, llamado *conectando péptido* (Péptido C). La insulina y el péptido C se empaquetan en gránulos secretores y se secretan en cantidades equimolares. Aproximadamente del 5% al 10% del producto final secretado todavía se encuentra en forma de proinsulina.

La proinsulina y el péptido C prácticamente no tienen actividad de insulina. Sin embargo, el péptido C se une a una estructura de membrana, muy probablemente un receptor de membrana acoplado a proteína G, y provoca la activación de al menos dos sistemas enzimáticos, la adenosina trifosfatasa de sodio y potasio y la óxido nítrico sintasa endotelial. Aunque ambas enzimas tienen múltiples funciones fisiológicas, la importancia del péptido C en la regulación de estas enzimas aún es incierta.

Los niveles de péptido C pueden medirse mediante radioinmunoensayo en pacientes diabéticos tratados con insulina para determinar la cantidad de su propia insulina natural que todavía están produciendo. Los pacientes con diabetes tipo 1 que no pueden producir insulina también suelen tener niveles muy reducidos de péptido C.

Cuando la insulina se secreta en la sangre, circula casi en su totalidad sin unir. Debido a que tiene una vida media plasmática que promedia solo alrededor de 6 minutos, se elimina principalmente de la circulación en 10 a 15 minutos. Excepto por la porción de insulina que se combina con los receptores en las células diana, la insulina es degradada por la enzima.*insulinaasa* principalmente en el hígado, en menor medida en los riñones y músculos, y ligeramente en la mayoría de los demás tejidos. Esta rápida eliminación del plasma es importante porque, a veces, es tan importante desactivar rápidamente las funciones de control de la insulina como activarlas.

ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES DE CÉLULAS OBJETIVO POR INSULINA Y EL RESULTANTE EFECTOS CELULARES

Para iniciar sus efectos en las células diana, la insulina primero debe unirse y activar una proteína receptora de membrana que tiene un peso molecular de aproximadamente 300.000 (**Figura 79-3.**).

El receptor de insulina es una combinación de cuatro subunidades unidas por enlaces disulfuro: *dos subunidades alfa* que se encuentran completamente fuera de la membrana celular y *dos subunidades beta* que penetran a través de la membrana, sobresaliendo hacia el citoplasma celular. La insulina se une a las subunidades alfa en el exterior de la célula, pero debido a los enlaces con las subunidades beta, las porciones de las subunidades beta que sobresalen en la célula se autofosforilan. Por tanto, el receptor de insulina es un ejemplo de*receptor ligado a enzimas,* discutido en Capítulo 75. La autofosforilación de las subunidades beta del receptor activa una*tirosina quinasa,* que a su vez causa la fosforilación de muchas otras enzimas intracelulares, incluido un grupo llamado *sustratos del receptor de insulina (IRS)*. Los diferentes tipos de IRS (p. Ej., IRS-1, IRS-2 e IRS-3) se expresan en diferentes tejidos. El efecto neto es activar algunas de estas enzimas mientras inactiva otras. De esta manera, la insulina dirige la maquinaria metabólica intracelular para producir el deseado

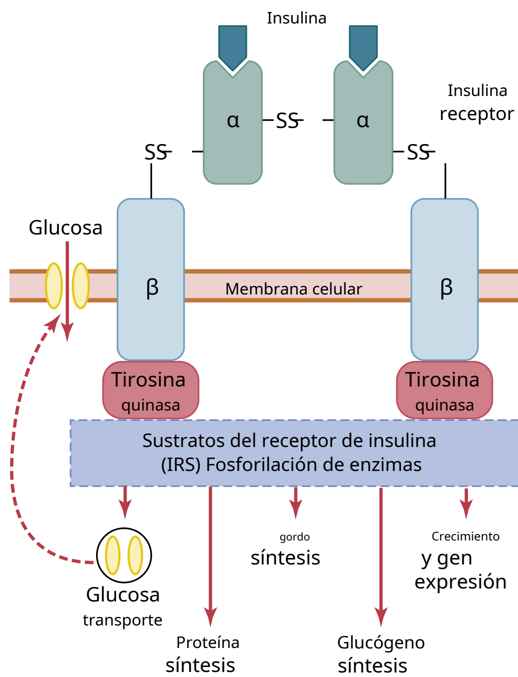


Figura 79-3. Un esquema del receptor de insulina. La insulina se une a la subunidad α de su receptor, lo que provoca la autofosforilación del receptor de la subunidad β, que a su vez induce la actividad tirosina cinasa. La actividad del receptor tirosina quinasa inicia una cascada de fosforilación celular que aumenta o disminuye la actividad de las enzimas, incluidos los sustratos del receptor de insulina, que median los efectos sobre el metabolismo de la glucosa, las grasas y las proteínas. Por ejemplo, los transportadores de glucosa se mueven a la membrana celular para ayudar a que la glucosa ingrese a la célula.

efectos sobre el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas. Los siguientes son los principales efectos finales de la estimulación con insulina:

1. Segundos después de que la insulina se une a sus receptores de membrana, las membranas de aproximadamente el 80% de las células del cuerpo aumentan notablemente su absorción de glucosa. Esta acción es especialmente cierta en las células musculares y adiposas, pero*no es cierto para la mayoría de las neuronas del cerebro.* El aumento de glucosa transportado a las células se fosforila inmediatamente y se convierte en un sustrato para todas las funciones metabólicas habituales de los carbohidratos. Se cree que el aumento del transporte de glucosa es el resultado de la translocación de múltiples vesículas intracelulares a las membranas celulares; estas vesículas transportan múltiples moléculas de proteínas transportadoras de glucosa, que se unen a la membrana celular y facilitan la captación de glucosa en las células. Cuando la insulina ya no está disponible, estas vesículas se separan de la membrana celular en aproximadamente 3 a 5 minutos y regresan al interior de la célula para usarse una y otra vez, según sea necesario.
2. La membrana celular se vuelve más permeable a muchos de los aminoácidos, iones de potasio e iones de fosfato, lo que aumenta el transporte de estas sustancias al interior de la célula.
3. Se producen efectos más lentos durante los siguientes 10 a 15 minutos para cambiar los niveles de actividad de muchas más enzimas metabólicas intracelulares. Estos efectos resultan principalmente por los estados alterados de fosforilación de las enzimas.
4. Los efectos mucho más lentos continúan ocurriendo durante horas e incluso varios días. Estos son el resultado de cambios en las tasas de traducción de los ARN mensajeros en los ribosomas para formar nuevas proteínas y efectos aún más lentos de los cambios en las tasas de transcripción del ADN en el núcleo celular. De esta forma, la insulina remodela gran parte de la maquinaria enzimática celular para lograr algunos de sus efectos metabólicos.

EFECTO DE LA INSULINA SOBRE EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

Inmediatamente después de consumir una comida rica en carbohidratos, la glucosa que se absorbe en la sangre provoca una rápida secreción de insulina, que se analiza en detalle más adelante en este capítulo. La insulina, a su vez, provoca una rápida absorción, almacenamiento y uso de glucosa por casi todos los tejidos del cuerpo, pero especialmente por los músculos, el tejido adiposo y el hígado.

La insulina promueve la captación y el metabolismo de glucosa en los músculos

Durante gran parte del día, el tejido muscular no depende de la glucosa sino de los ácidos grasos para su energía. La principal razón de esta dependencia de los ácidos grasos es que el normal*membrana muscular en reposo* es solo ligeramente permeable a la glucosa, excepto cuando la fibra muscular es estimulada por insulina; entre comidas, la cantidad de insulina que se secreta es demasiado pequeña para promover la entrada de cantidades significativas de glucosa en las células musculares.

Sin embargo, bajo dos condiciones, los músculos utilizan grandes cantidades de glucosa. Uno de ellos es durante el ejercicio moderado o intenso. Este uso de glucosa no requiere grandes cantidades de insulina porque la contracción muscular aumenta la translocación de*transportador de glucosa 4 (GLUT 4)* desde los depósitos de almacenamiento intracelular hasta la membrana celular, lo que, a su vez, facilita la difusión de la glucosa al interior de la célula.

La segunda condición para el uso de grandes cantidades de glucosa por parte de los músculos es durante las pocas horas posteriores a una comida. En este momento, la concentración de glucosa en sangre es alta y el páncreas secreta grandes cantidades de insulina. La insulina adicional provoca un transporte rápido de glucosa al interior de las células musculares, lo que hace que las células musculares utilicen la glucosa preferentemente sobre los ácidos grasos durante este período, como se discutirá más adelante.

Almacenamiento de glucógeno en el músculo. Si los músculos no se ejercitan después de una comida y, sin embargo, la glucosa se transporta a las células musculares en abundancia, en lugar de usarse para obtener energía, la mayor parte de la glucosa se almacena en forma de glucógeno muscular, hasta un límite del 2% al 3%. % de concentración. Posteriormente, el músculo puede utilizar el glucógeno para obtener energía. El glucógeno es especialmente útil para períodos cortos de uso de energía extrema por parte de los músculos e incluso para proporcionar chorros de energía anaeróbica durante unos minutos a la vez a través del glucolítico.

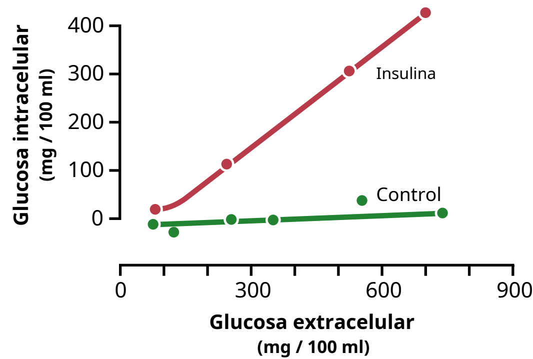


Figura 79-4. El efecto de la insulina en la mejora de la concentración de glucosa dentro de las células musculares. Tenga en cuenta que en ausencia de insulina (control), la concentración de glucosa intracelular permanece cerca de cero, a pesar de las altas concentraciones de glucosa extracelular.*(Datos de Eisenstein AB: Los aspectos bioquímicos de la acción hormonal. Boston: Little, Brown, 1964.)*

degradación del glucógeno a ácido láctico, que puede ocurrir incluso en ausencia de oxígeno.

Efecto cuantitativo de la insulina para facilitar el transporte de glucosa a través de la membrana de las células musculares

El efecto cuantitativo de la insulina para facilitar el transporte de glucosa a través de la membrana de las células musculares se demuestra mediante los resultados experimentales que se muestran en **Figura 79-4.**. La curva inferior etiquetada como "control" muestra la concentración de glucosa libre medida dentro de la célula, lo que demuestra que la concentración de glucosa se mantuvo casi cero a pesar del aumento de la concentración de glucosa extracelular hasta 750 mg / 100 ml. Por el contrario, la curva etiquetada como "insulina" demuestra que la concentración de glucosa intracelular se elevó hasta 400 mg / 100 ml cuando se añadió insulina. Por tanto, está claro que la insulina puede incrementar la velocidad de transporte de glucosa al interior de la célula muscular en reposo en al menos 15 veces.

La insulina promueve la absorción, el almacenamiento y el uso de glucosa por el hígado

Uno de los efectos más importantes de la insulina es hacer que la mayor parte de la glucosa absorbida después de una comida se almacene rápidamente en el hígado en forma de glucógeno. Luego, entre comidas, cuando no hay alimentos disponibles y la concentración de glucosa en sangre comienza a caer, la secreción de insulina disminuye rápidamente y el glucógeno hepático se divide nuevamente en glucosa, que se libera nuevamente en la sangre para evitar que la concentración de glucosa caiga demasiado.

El mecanismo por el que la insulina provoca la captación y el almacenamiento de glucosa en el hígado incluye varios pasos casi simultáneos:

1. Insulina *inactiva la fosforilasa hepática,* la principal enzima que hace que el glucógeno hepático se divida en glucosa. Esta inactivación evita la degradación del glucógeno que se ha almacenado en las células del hígado.
2. Insulina *mejora la absorción de glucosa* de la sangre por las células del hígado por *aumentando la actividad del enzima glucoquinasa,* que es una de las enzimas que causa la fosforilación inicial de la glucosa después de que se difunde en las células del hígado. Una vez fosforilada, la glucosa se *temporalmente* atrapada dentro de las células del hígado porque la glucosa fosforilada no puede difundirse a través de la membrana celular.
3. La insulina aumenta las actividades de las enzimas que promote la síntesis de glucógeno, incluyendo especialmente *glucógeno sintasa.* Esto es responsable de la polimerización de las unidades de monosacáridos para formar moléculas de glucógeno.

El efecto neto de todas estas acciones es aumentar la cantidad de glucógeno en el hígado. El glucógeno puede aumentar hasta un total de aproximadamente el 5% al 6% de la masa del hígado, lo que equivale a casi 100 gramos de glucógeno almacenado en todo el hígado.

La glucosa se libera del hígado entre comidas.

Cuando el nivel de glucosa en sangre comienza a descender a un nivel bajo entre las comidas, ocurren varios eventos que hacen que el hígado libere glucosa nuevamente en la sangre circulante:

1. La disminución de la glucosa en sangre hace que el páncreas disminuya su secreción de insulina.
2. La falta de insulina revierte todos los efectos enumerados anteriormente para el almacenamiento de glucógeno, esencialmente deteniendo la síntesis de glucógeno en el hígado y evitando una mayor absorción de glucosa por parte del hígado de la sangre.
3. La falta de insulina (junto con el aumento de glucagón, que se comenta más adelante) activa la enzima *fosforilasa,* que causa la división del glucógeno en *fosfato de glucosa.*
4. La enzima *glucosa fosfatasa,* que había sido inhibida por la insulina, ahora se activa por la falta de insulina y hace que el radical fosfato se separe de la glucosa, permitiendo que la glucosa libre se difunda nuevamente en la sangre.

Por lo tanto, el hígado elimina la glucosa de la sangre cuando está presente en exceso después de una comida y la devuelve a la sangre cuando la concentración de glucosa en sangre desciende entre las comidas. Por lo general, alrededor del 60% de la glucosa de la comida se almacena de esta manera en el hígado y luego se devuelve más tarde.

La insulina promueve la conversión del exceso de glucosa en ácidos grasos e inhibe la gluconeogénesis en el hígado. Cuando la cantidad de glucosa que ingresa a las células del hígado es mayor de la que se puede almacenar como glucógeno o se puede usar para el metabolismo local de los hepatocitos, *la insulina promueve la conversión de todo este exceso de glucosa en ácidos grasos.* Estos ácidos grasos se empaquetan posteriormente como triglicéridos en lipoproteínas de muy baja densidad, que se transportan en la sangre al tejido adiposo y se depositan en forma de grasa.

La insulina también *inhibe la gluconeogénesis* principalmente al disminuir las cantidades y actividades de las enzimas hepáticas necesarias para la gluconeogénesis. Sin embargo, parte del efecto es causado por una acción de la insulina que disminuye la liberación de aminoácidos de los músculos y otros tejidos extrahepáticos.

ya su vez la disponibilidad de estos precursores necesarios requeridos para la gluconeogénesis. Este fenómeno se analiza más a fondo en relación con el efecto de la insulina sobre el metabolismo de las proteínas.

Falta de efecto de la insulina sobre la absorción y el uso de glucosa por el cerebro

El cerebro es bastante diferente de la mayoría de los otros tejidos del cuerpo en que la insulina tiene poco efecto sobre la captación o uso de glucosa. En lugar de,*La mayoría de las células cerebrales son permeables a la glucosa y pueden utilizar la glucosa sin la intermediación de la insulina.*.

Las células cerebrales también son bastante diferentes de la mayoría de las otras células del cuerpo en que normalmente solo usan glucosa como energía y pueden usar otros sustratos energéticos, como las grasas, solo con dificultad. Por lo tanto, es esencial que el nivel de glucosa en sangre se mantenga siempre por encima de un nivel crítico, que es una de las funciones más importantes del sistema de control de glucosa en sangre. Cuando el nivel de glucosa en sangre desciende demasiado, en el rango de 20 a 50 mg / 100 ml, los síntomas de*shock hipoglucémico* desarrollarse, caracterizado por irritabilidad nerviosa progresiva que conduce a desmayos, convulsiones e incluso coma.

Efecto de la insulina sobre el metabolismo de carbohidratos en otras células

La insulina aumenta el transporte de glucosa y el uso de glucosa por parte de la mayoría de las otras células del cuerpo (con la excepción de la mayoría de las células cerebrales, como se indicó) de la misma manera que afecta el transporte y el uso de glucosa en las células musculares. El transporte de glucosa al interior de las células adiposas proporciona principalmente un sustrato para la porción de glicerol de la molécula de grasa. Por tanto, de esta forma indirecta, la insulina favorece el depósito de grasa en estas células.

EFECTO DE LA INSULINA SOBRE EL METABOLISMO DE LAS GRASAS

Aunque no son tan visibles como los efectos agudos de la insulina sobre el metabolismo de los carbohidratos, los efectos de la insulina sobre el metabolismo de las grasas son, a la larga, igualmente importantes. Especialmente dramático es el efecto a largo plazo de*deficiencia de insulina* en causar aterosclerosis extrema, que a menudo conduce a ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares y otros accidentes vasculares. Primero, sin embargo, analicemos los efectos agudos de la insulina sobre el metabolismo de las grasas.

La insulina promueve la síntesis y el almacenamiento de grasas

La insulina tiene varios efectos que conducen al almacenamiento de grasa en el tejido adiposo. En primer lugar, la insulina aumenta la utilización de glucosa por la mayoría de los tejidos del cuerpo, lo que automáticamente disminuye la utilización de grasa y, por lo tanto, funciona como un ahorrador de grasa. Sin embargo, la insulina también promueve la síntesis de ácidos grasos, especialmente cuando se ingieren más carbohidratos de los que se pueden usar para obtener energía inmediata, proporcionando así el sustrato para la síntesis de grasas. Casi toda esta síntesis se produce en las células del hígado y los ácidos grasos se transportan desde el hígado a través de las lipoproteínas de la sangre a las células adiposas para ser almacenadas. Los siguientes factores conducen a una mayor síntesis de ácidos grasos en el hígado:

1. *La insulina aumenta el transporte de glucosa a las células del hígado.* Una vez que la concentración de glucógeno en el hígado alcanza del 5% al 6%, se inhibe la síntesis de glucógeno. Toda la glucosa adicional que ingresa a las células del hígado se vuelve disponible para formar grasa. La glucosa se divide primero en piruvato en la vía glucolítica, y el piruvato posteriormente se convierte en acetil coenzima A (acetil-CoA), el sustrato a partir del cual se sintetizan los ácidos grasos.
2. *El ciclo del ácido cítrico forma un exceso de iones citrato e isocitrato cuando se utilizan cantidades excesivas de glucosa para obtener energía.* Estos iones luego tienen un efecto directo para activar *acetil-CoA carboxilasa,* la enzima necesaria para carboxilar acetil-CoA para formar *malonil-CoA*, la primera etapa de la síntesis de ácidos grasos.
3. *La mayoría de los ácidos grasos se sintetizan en el hígado y se utilizan para formar triglicéridos.*, la forma habitual de almacenamiento de grasa. Se liberan de las células del hígado a la sangre en las lipoproteínas. La insulina se activa *lipoproteína lipasa* en las paredes capilares del tejido adiposo, que vuelve a dividir los triglicéridos en ácidos grasos, un requisito para que sean absorbidos por las células adiposas, donde nuevamente se convierten en triglicéridos y se almacenan.

Papel de la insulina en el almacenamiento de grasa en las células adiposas.

La insulina tiene otros dos efectos esenciales que son necesarios para el almacenamiento de grasa en las células adiposas:

1. *La insulina inhibe la acción de las hormonas sensibles a las hormonas. pase.* La lipasa es la enzima que causa la hidrólisis de los triglicéridos que ya están almacenados en las células grasas. Por lo tanto, se inhibe la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo a la sangre circulante.
2. *La insulina promueve el transporte de glucosa a través de las membranas celulares hacia las células grasas* de la misma forma que promueve el transporte de glucosa al interior de las células musculares. Parte de esta glucosa se usa luego para sintetizar cantidades mínimas de ácidos grasos, pero lo que es más importante, también forma grandes cantidades de α-glicerol fosfato. Esta sustancia proporciona el*glicerol* que se combina con los ácidos grasos para formar triglicéridos, la forma de almacenamiento de grasa en las células adiposas. Por lo tanto, cuando la insulina no está disponible, incluso el almacenamiento de las grandes cantidades de ácidos grasos transportados desde el hígado en las lipoproteínas está casi bloqueado.

La deficiencia de insulina aumenta el uso de grasas para obtener energía

Todos los aspectos de la descomposición de las grasas y su uso para proporcionar energía se mejoran enormemente en ausencia de insulina. Esta mejora ocurre incluso normalmente entre comidas cuando la secreción de insulina es mínima, pero se vuelve extrema en personas con diabetes mellitus cuando la secreción de insulina es casi nula.

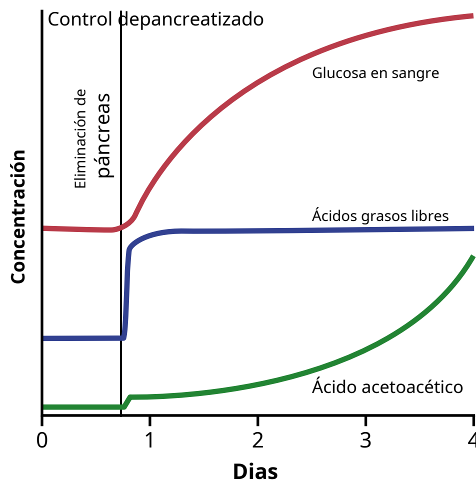


Figura 79-5. Efecto de la eliminación del páncreas sobre las concentraciones aproximadas de glucosa en sangre, ácidos grasos libres en plasma y ácido acetoacético.

La deficiencia de insulina provoca la lipólisis de la grasa almacenada y la liberación de ácidos grasos libres. En ausencia de insulina, todos los efectos de la insulina mencionados anteriormente que causan el almacenamiento de grasa se revierten. El efecto más importante es que la enzima *lipasa sensible a hormonas* en las células grasas se activa fuertemente. Esta activación provoca la hidrólisis de los triglicéridos almacenados, liberando grandes cantidades de ácidos grasos y glicerol en la sangre circulante. En consecuencia, la concentración plasmática de ácidos grasos libres comienza a aumentar en cuestión de minutos. Estos ácidos grasos libres se convierten en el principal sustrato energético que utilizan prácticamente todos los tejidos del cuerpo, excepto el cerebro.

Figura 79-5. muestra el efecto de la falta de insulina sobre las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, glucosa y ácido acetoacético. Tenga en cuenta que casi inmediatamente después de la extracción del páncreas, la concentración de ácidos grasos libres en el plasma comienza a aumentar, incluso más rápidamente que la concentración de glucosa.

La deficiencia de insulina aumenta las concentraciones plasmáticas de colesterol y fosfolípidos. El exceso de ácidos grasos en el plasma asociado con la deficiencia de insulina también promueve la conversión hepática de algunos de los ácidos grasos en fosfolípidos y colesterol, dos de los principales productos del metabolismo de las grasas. Estas dos sustancias, junto con el exceso de triglicéridos formados al mismo tiempo en el hígado, luego se descargan en la sangre en las lipoproteínas. Ocasionalmente, las lipoproteínas plasmáticas aumentan hasta tres veces en ausencia de insulina, dando una concentración total de lípidos plasmáticos de varios por ciento en lugar del 0,6% normal. Esta alta concentración de lípidos, especialmente la alta concentración de colesterol, promueve el desarrollo de aterosclerosis en personas con diabetes grave.

El uso excesivo de grasas durante la deficiencia de insulina provoca cetosis y acidosis. La deficiencia de insulina también causa cantidades excesivas de *ácido acetoacético* que se formará en las células del hígado. En ausencia de insulina pero en presencia de un exceso de ácidos grasos en las células del hígado, el mecanismo de transporte de carnitina para transportar ácidos grasos a las mitocondrias se activa cada vez más. En las mitocondrias, la oxidación beta de los ácidos grasos se produce rápidamente, liberando cantidades extremas de acetil-CoA. Una gran parte de este exceso de acetil-CoA se condensa luego para formar ácido acetoacético, que luego se libera en la sangre circulante. La mayor parte de este ácido acetoacético pasa a las células periféricas, donde se convierte nuevamente en acetil-CoA y se usa para generar energía de la manera habitual.

Al mismo tiempo, la ausencia de insulina también deprime la utilización de ácido acetoacético en los tejidos periféricos. Por lo tanto, el hígado libera tanto ácido acetoacético que los tejidos no pueden metabolizarlo todo. Como se muestra en Figura 79-5., la concentración de ácido acetoacético aumenta durante los días posteriores al cese de la secreción de insulina, alcanzando a veces concentraciones de 10 mEq / L o más, que es un estado severo de acidosis de fluidos corporales.

Como se explica en Capítulo 69, algunos de los acetoacéticos El ácido también se convierte en ácido β-hidroxibutírico y *acetona*. Estas dos sustancias, junto con el ácido acetoacético, se denominan *cuerpos cetónicos,* y su presencia en grandes cantidades en los fluidos corporales se llama *cetosis*. Más adelante veremos que en la diabetes severa, el ácido acetoacético y el ácido β-hidroxibutírico pueden causar graves *acidosis* y *coma,* que puede conducir a la muerte.

EFECTO DE LA INSULINA SOBRE EL METABOLISMO Y EL CRECIMIENTO DE LAS PROTEÍNAS

La insulina promueve la síntesis y el almacenamiento de proteínas

Las proteínas, los carbohidratos y las grasas se almacenan en los tejidos durante las pocas horas posteriores a una comida cuando hay cantidades excesivas de nutrientes disponibles en la sangre circulante; Se requiere insulina para que se produzca este almacenamiento. La forma en que la insulina provoca el almacenamiento de proteínas no se comprende tan bien como los mecanismos para el almacenamiento de glucosa y grasa. Éstos son algunos de los hechos:

1. *La insulina estimula el transporte de muchos de los aminoácidos al interior de las células.* Entre los aminoácidos más transportados se encuentran *valina, leucina, isoleucina, tirosina,* y *fenilalanina.* Por tanto, la insulina comparte con la hormona del crecimiento la capacidad de incrementar la absorción de aminoácidos en las células. Sin embargo, los aminoácidos afectados no son necesariamente los mismos.
2. *La insulina aumenta la traducción del ARN mensajero,* formando así nuevas proteínas. La insulina "enciende" la maquinaria ribosómica y, en ausencia de insulina, los ribosomas dejan de funcionar, casi como si la insulina operara mediante un mecanismo de "encendido-apagado".
3. Durante un período más largo, *La insulina también aumenta la tasa de transcripción de secuencias genéticas de ADN seleccionadas.* en los núcleos celulares, formando así mayores cantidades de ARN y aún más síntesis de proteínas, especialmente promoviendo una amplia gama de enzimas para el almacenamiento de carbohidratos, grasas y proteínas.

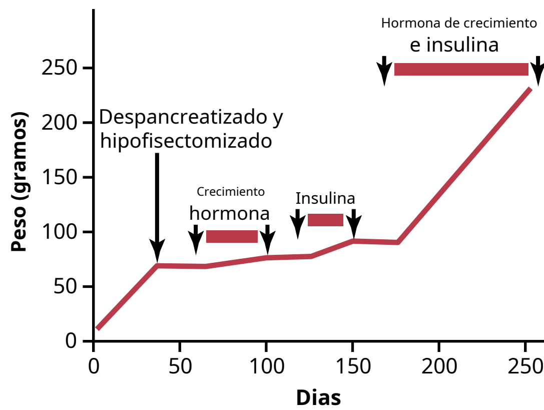


Figura 79-6. El efecto de la hormona del crecimiento, la insulina y la hormona del crecimiento más insulina sobre el crecimiento en una rata despancreatizada e hipofisectomizada.

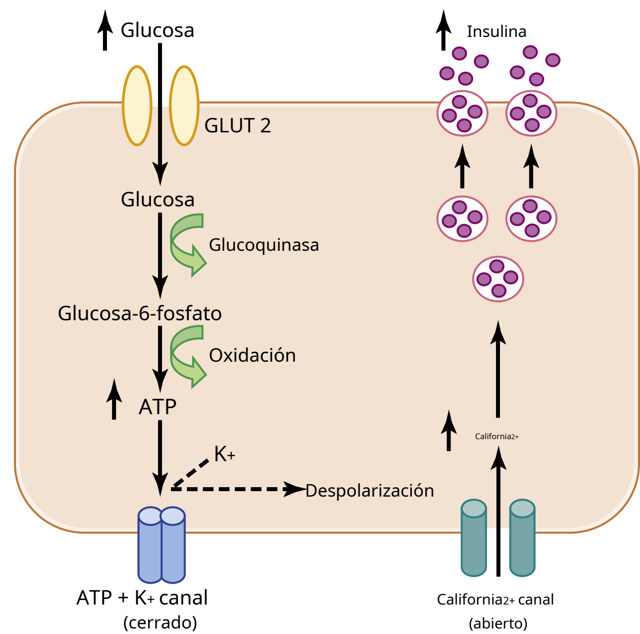


Figura 79-7. Los mecanismos básicos de estimulación de la glucosa de la secreción de insulina por las células beta del páncreas. GLUT, transportador de glucosa.

4. *La insulina inhibe el catabolismo de proteínas,* disminuyendo así la velocidad de liberación de aminoácidos de las células, especialmente de las células musculares. Es de suponer que esto se debe a la capacidad de la insulina para disminuir la degradación normal de proteínas por los lisosomas celulares.
5. *En el hígado, la insulina deprime la tasa de gluconeogénesis.* al disminuir la actividad de las enzimas que promueven la gluconeogénesis. Dado que los sustratos más utilizados para la síntesis de glucosa por gluconeogénesis son los aminoácidos plasmáticos, esta supresión de la gluconeogénesis conserva los aminoácidos en las reservas de proteínas del organismo.

En resumen, la insulina promueve la formación de proteínas y previene la degradación de proteínas.

La deficiencia de insulina provoca agotamiento de proteínas y aumento de aminoácidos plasmáticos

Prácticamente todo el almacenamiento de proteínas se detiene cuando la insulina no está disponible. El catabolismo de las proteínas aumenta, la síntesis de proteínas se detiene y se vierten grandes cantidades de aminoácidos al plasma. La concentración de aminoácidos en el plasma aumenta considerablemente y la mayor parte del exceso de aminoácidos se utiliza directamente para obtener energía o como sustratos para la gluconeogénesis. Esta degradación de aminoácidos también conduce a una mayor excreción de urea en la orina. La pérdida de proteínas resultante es uno de los efectos más graves de la diabetes mellitus grave. Puede provocar una debilidad extrema y muchas funciones trastornadas de los órganos.

La insulina y la hormona del crecimiento interactúan sinérgicamente para promover el crecimiento

Debido a que la insulina es necesaria para la síntesis de proteínas, es tan esencial como la hormona del crecimiento para el crecimiento de un animal. Como se demostró en**Figura 79-6.**, una rata hipofisectomizada, despancreatizada y sin terapia de reemplazo apenas crece. Además, la administración de la hormona del crecimiento o de la insulina de una en una casi no produce crecimiento. Sin embargo, una combinación de estas hormonas provoca un crecimiento espectacular. Por tanto, parece que las dos hormonas funcionan sinérgicamente para promover el crecimiento, y cada una realiza una función específica separada de la otra. Quizás una pequeña parte de la necesidad de ambas hormonas se debe al hecho de que cada hormona promueve la absorción celular de una selección diferente de aminoácidos, todos los cuales son necesarios para el crecimiento.

MECANISMOS DE SECRECIÓN DE INSULINA

Figura 79-7. muestra los mecanismos celulares básicos para la secreción de insulina por las células beta pancreáticas en respuesta al aumento de la concentración de glucosa en sangre, que es el principal controlador de la secreción de insulina. Las células beta tienen una gran cantidad de*transportadores de glucosa* que permiten una tasa de entrada de glucosa que es proporcional a la concentración en sangre en el rango fisiológico. Una vez dentro de las células, la glucosa se fosforila a glucosa-6-fosfato por*glucoquinasa*. Esta fosforilación parece ser el paso que limita la velocidad del metabolismo de la glucosa en la célula beta y se considera el mecanismo principal para la detección de glucosa y el ajuste de la cantidad de insulina secretada a los niveles de glucosa en sangre.

La glucosa-6-fosfato se oxida posteriormente para formar trifosfato de adenosina (ATP), que inhibe la *Canales de potasio sensibles a ATP* de la celda. El cierre de los canales de potasio despolariza la membrana celular, abriendo así*canales de calcio dependientes de voltaje,* que son sensibles a los cambios en el voltaje de la membrana. Este efecto produce un influjo de calcio que estimula la fusión de las vesículas que contienen insulina acopladas con la membrana celular y la secreción de insulina en el líquido extracelular por*exocitosis.*

CUADRO 79-1 Factores y condiciones que aumentan o Disminuir la secreción de insulina

Aumenta la secreción de insulina	Disminuir la secreción de insulina
Aumento de glucosa en sangre Aumento de ácidos grasos libres en sangre Aumento de los aminoácidos en sangre Hormonas gastrointestinales (gastrina, colecistoquinina, secretina, péptido insulinotrópico dependiente de glucosa, péptido similar al glucagón-1) Glucagón, hormona del crecimiento, cortisol Estimulación parasimpática; acetilcolina Estimulación β-adrenérgica Resistencia a la insulina; obesidad Medicamentos con sulfonilurea (gliburida, tolbutamida)	Disminución de la glucosa en sangre en ayunas Somatostatina Actividad α-adrenérgica Leptina

Las células beta también pueden metabolizar otros nutrientes, como ciertos aminoácidos, para aumentar los niveles de ATP intracelular y estimular la secreción de insulina. Algunas hormonas, como el glucagón, el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), el péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (péptido inhibidor gástrico) y la acetilcolina, aumentan los niveles de calcio intracelular a través de otras vías de señalización y potencian el efecto de la glucosa, aunque no tienen efectos importantes sobre la secreción de insulina en ausencia de glucosa. Otras hormonas, incluidas la somatostatina y la noradrenalina (mediante la activación de los receptores α-adrenérgicos), inhiben la exocitosis de la insulina.

Los fármacos sulfonilurea estimulan la secreción de insulina uniéndose a los canales de potasio sensibles al ATP y bloqueando su actividad. Este mecanismo da como resultado un efecto despolarizante que desencadena la secreción de insulina, lo que hace que estos fármacos sean útiles para estimular la secreción de insulina en pacientes con diabetes tipo 2, como veremos más adelante.**Cuadro 79-1** resume algunos de los factores que pueden aumentar o disminuir la secreción de insulina.

CONTROL DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

Hubo un tiempo en que se creía que la secreción de insulina estaba controlada casi en su totalidad por la concentración de glucosa en la sangre. Sin embargo, a medida que se ha aprendido más sobre las funciones metabólicas de la insulina para el metabolismo de las proteínas y las grasas, se ha hecho evidente que los aminoácidos sanguíneos y otros factores también juegan un papel importante en el control de la secreción de insulina (ver**Cuadro 79-1**).

El aumento de glucosa en sangre estimula la secreción de insulina. En lo normal *rápido* nivel de glucosa en sangre de 80 a 90 mg / 100 ml, la tasa de secreción de insulina es mínima del orden de 25 ng / min / kg de peso corporal, un nivel que tiene solo una ligera actividad fisiológica. Si la concentración de glucosa en sangre aumenta repentinamente a un nivel dos o tres

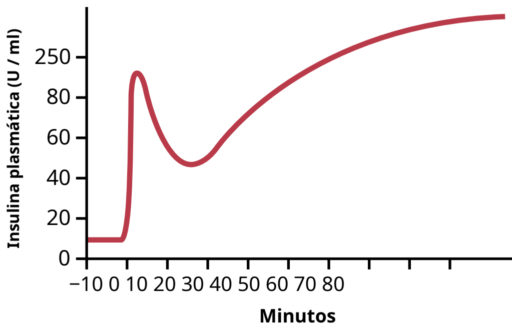


Figura 79-8. Un aumento de la concentración de insulina en plasma después de un aumento repentino de la glucosa en sangre de dos a tres veces el rango normal. Observe un aumento rápido inicial en la concentración de insulina y luego un aumento retardado pero mayor y continuo en la concentración que comienza de 15 a 20 minutos más tarde.

veces lo normal y se mantiene en este nivel alto a partir de entonces, la secreción de insulina aumenta notablemente en dos etapas, como lo demuestran los cambios en la concentración de insulina plasmática en **Figura 79-8.**.

1. La concentración de insulina en plasma aumenta casi 10 veces dentro de los 3 a 5 minutos posteriores a la elevación aguda de la glucosa en sangre. Este aumento se debe al vertido inmediato de insulina preformada de las células beta de los islotes de Langerhans. Sin embargo, no se mantiene la alta tasa de secreción inicial; en cambio, la concentración de insulina disminuye aproximadamente a la mitad de la normalidad en otros 5 a 10 minutos.
2. Comenzando aproximadamente a los 15 minutos, la secreción de insulina aumenta por segunda vez y alcanza una nueva meseta en 2 a 3 horas, esta vez generalmente a una tasa de secreción incluso mayor que la de la fase inicial. Esta secreción es el resultado de la liberación adicional de insulina preformada y de la activación del sistema enzimático que sintetiza y libera nueva insulina de las células.

Relación de retroalimentación entre la concentración de glucosa en sangre y la tasa de secreción de insulina. A medida que la concentración de glucosa en sangre se eleva por encima de 100 mg / 100 ml de sangre, la secreción de insulina aumenta rápidamente, alcanzando un pico entre 10 y 25 veces el nivel basal a concentraciones de glucosa en sangre entre 400 y 600 mg / 100 ml, como se muestra en **Figura 79-9.**. Por tanto, el aumento de la secreción de insulina durante un estímulo de glucosa es espectacular tanto en su rapidez como en el alto nivel de secreción que se consigue. Además, la desactivación de la secreción de insulina es casi igualmente rápida y se produce de 3 a 5 minutos después de una reducción de la concentración de glucosa en sangre hasta el nivel en ayunas.

Esta respuesta de la secreción de insulina a una concentración elevada de glucosa en sangre proporciona un mecanismo de retroalimentación extremadamente importante para regular la concentración de glucosa en sangre. Es decir, cualquier aumento de glucosa en sangre aumenta la secreción de insulina y, a su vez, la insulina aumenta la velocidad de transporte de glucosa al hígado, los músculos y otras células, reduciendo así la concentración de glucosa en sangre hacia el valor normal.

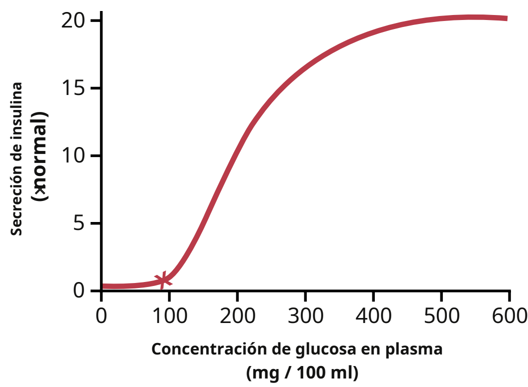


Figura 79-9. Secreción aproximada de insulina a diferentes niveles de glucosa plasmática.

Otros factores que estimulan la secreción de insulina

Aminoácidos. Algunos de los aminoácidos tienen un efecto similar al exceso de glucosa en sangre para estimular la secreción de insulina. Los más potentes de estos aminoácidos son *arginina* y *lisina.* Este efecto se diferencia de la estimulación por glucosa de la secreción de insulina de la siguiente manera: Los aminoácidos administrados en ausencia de un aumento de la glucosa en sangre provocan solo un pequeño aumento en la secreción de insulina. Sin embargo, cuando se administra al mismo tiempo que se eleva la concentración de glucosa en sangre, la secreción de insulina inducida por glucosa puede duplicarse en presencia del exceso de aminoácidos. Por lo tanto, *Los aminoácidos potencian fuertemente el estímulo de la glucosa para la secreción de insulina.*

La estimulación de la secreción de insulina por los aminoácidos es importante porque la insulina a su vez promueve el transporte de aminoácidos al interior de las células tisulares, así como la formación intracelular de proteínas. Es decir, la insulina es importante para la utilización adecuada del exceso de aminoácidos de la misma manera que es importante para la utilización de carbohidratos.

Hormonas gastrointestinales. Una mezcla de varios hormonas gastrointestinales importantes *gastrina*, *secretina*, *colecistoquinina*, *péptido similar al glucagón – 1 (GLP-1),* y *péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP)*—Puede causar aumentos moderados en la secreción de insulina. Dos de estas hormonas, GLP-1 y GIP, parecen ser las más potentes y a menudo se las llama *incretinas* porque aumentan la velocidad de liberación de insulina de las células beta pancreáticas en respuesta a un aumento de la glucosa plasmática. También inhiben la secreción de glucagón de las células alfa de los islotes de Langerhans.

Estas hormonas se liberan en el tracto gastrointestinal después de que una persona ingiera una comida. A continuación, provocan un aumento "anticipatorio" de la insulina en sangre en preparación para la absorción de glucosa y aminoácidos de la comida. Estas hormonas gastrointestinales generalmente actúan de la misma manera que los aminoácidos para aumentar la sensibilidad de la respuesta de la insulina al aumento de la glucosa en sangre, casi duplicando la tasa de secreción de insulina a medida que aumenta el nivel de glucosa en sangre. Como se comenta más adelante en el capítulo, se han desarrollado varios fármacos para imitar o mejorar las acciones de las incretinas para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Otras hormonas y el sistema nervioso autónomo. Otras hormonas que aumentan directamente la secreción de insulina o potencian el estímulo de glucosa para la secreción de insulina incluyen *glucagón, hormona del crecimiento, cortisol,* y, a un menor grado, *progesterona* y *estrógeno.* La importancia de los efectos estimulantes de estas hormonas es que la secreción prolongada de cualquiera de ellas en grandes cantidades puede ocasionalmente conducir al agotamiento de las células beta de los islotes de Langerhans y, por lo tanto, aumentar el riesgo de desarrollar diabetes mellitus. De hecho, la diabetes se presenta a menudo en personas que reciben altas dosis de mantenimiento farmacológico de algunas de estas hormonas. La diabetes es particularmente común en los gigantes o en las personas acromegálicas que tienen tumores que secretan la hormona del crecimiento, así como en las personas cuyas glándulas suprarrenales secretan un exceso de glucocorticoides.

Los islotes del páncreas están ricamente inervados por nervios simpáticos y parasimpáticos. La estimulación de los nervios parasimpáticos del páncreas puede aumentar la secreción de insulina durante condiciones hiperglucémicas, mientras que la estimulación del nervio simpático puede aumentar la secreción de glucagón y disminuir la secreción de insulina durante la hipoglucemia. Se cree que las concentraciones de glucosa son detectadas por neuronas especializadas del hipotálamo y el tronco encefálico, así como por células sensibles a la glucosa en ubicaciones periféricas como el hígado.

EL PAPEL DE LA INSULINA (Y OTRAS HORMONAS) EN EL "CAMBIO" ENTRE EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS Y LÍPIDOS

De las discusiones anteriores, debe quedar claro que la insulina promueve la utilización de carbohidratos para obtener energía y deprime la utilización de grasas. Por el contrario, la falta de insulina provoca la utilización de grasas principalmente con exclusión de la utilización de glucosa, excepto por el tejido cerebral. Además, la señal que controla este mecanismo de conmutación es principalmente la concentración de glucosa en sangre. Cuando la concentración de glucosa es baja, se suprime la secreción de insulina y la grasa se usa casi exclusivamente para obtener energía en todas partes excepto en el cerebro. Cuando la concentración de glucosa es alta, se estimula la secreción de insulina y se utilizan carbohidratos en lugar de grasas. El exceso de glucosa en sangre se almacena en forma de glucógeno hepático, grasa hepática y glucógeno muscular. Por lo tanto,

Al menos otras cuatro hormonas conocidas también juegan un papel importante en este mecanismo de cambio: *hormona de crecimiento* de la glándula pituitaria anterior, *cortisol* de la corteza suprarrenal, *epinefrina* de la médula suprarrenal, y *glucagón* de las células alfa de los islotes de Langerhans en el páncreas. El glucagón se analiza en la siguiente sección de este capítulo. Tanto la hormona del crecimiento como el cortisol se secretan en respuesta a la hipoglucemia y ambos inhiben la utilización celular de glucosa al tiempo que promueven la utilización de grasas. Sin embargo, los efectos de ambas hormonas se desarrollan lentamente, por lo general requieren muchas horas para su máxima expresión.

La epinefrina es especialmente importante para aumentar la concentración de glucosa en plasma durante períodos de estrés cuando el sistema nervioso simpático está excitado. Sin embargo, la epinefrina actúa de manera diferente a las otras hormonas en que aumenta la concentración de ácidos grasos en plasma al mismo tiempo. Las razones de estos efectos son las

siguiente: (1) la epinefrina tiene el potente efecto de causar glucogenólisis en el hígado, liberando así grandes cantidades de glucosa a la sangre en minutos, y (2) también tiene un efecto lipolítico directo sobre las células adiposas porque activa la hormona del tejido adiposo -lipasa sensible, lo que también mejora en gran medida la concentración sanguínea de ácidos grasos. Cuantitativamente, la mejora de los ácidos grasos es mucho mayor que la mejora de la glucosa en sangre. Por lo tanto, la epinefrina aumenta especialmente la utilización de grasa en estados estresantes como el ejercicio, el shock circulatorio y la ansiedad.

GLUCAGON Y SUS FUNCIONES

El glucagón, una hormona secretada por el *células alfa* de los islotes de Langerhans cuando cae la concentración de glucosa en sangre, tiene varias funciones que son diametralmente opuestas a las de la insulina. La más importante de estas funciones es aumentar la concentración de glucosa en sangre, efecto opuesto al de la insulina.

Como la insulina, el glucagón es un polipéptido grande. Tiene un peso molecular de 3485 y está compuesto por una cadena de 29 aminoácidos. Tras la inyección de glucagón purificado en un animal, un profundo*hiperglucémico* se produce el efecto. Solo 1 μg / kg de glucagón puede elevar la concentración de glucosa en sangre aproximadamente 20 mg / 100 ml de sangre (un aumento del 25%) en aproximadamente 20 minutos. Por esta razón, al glucagón también se le llama*hormona hiperglucémica*.

EFECTOS SOBRE EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Los principales efectos del glucagón sobre el metabolismo de la glucosa son (1) degradación del glucógeno hepático *(glucogenólisis)* y (2) aumentado *gluconeogénesis* en el hígado. Ambos efectos mejoran en gran medida la disponibilidad de glucosa para los otros órganos del cuerpo.

El glucagón provoca glucogenólisis y aumento de la concentración de glucosa en sangre

El efecto más dramático del glucagón es su capacidad para causar glucogenólisis en el hígado, lo que a su vez aumenta la concentración de glucosa en sangre en cuestión de minutos. Realiza esta función a través de la siguiente cascada compleja de eventos:

1. El glucagón se activa *adenilil ciclasa* en la membrana de la célula hepática,
2. Que causa la formación de *monofosfato de adenosina cíclico*,
3. Que activa *proteína reguladora de proteína quinasa*,
4. Que activa *proteína quinasa*,
5. Que activa *fosforilasa b quinasa*,
6. Que convierte *fosforilasa b* dentro *fosforilasa a*,
7. Que promueve la degradación del glucógeno en glucosa-1-fosfato,
8. Que luego se desfosforila, y la glucosa se libera de las células del hígado.

Esta secuencia de eventos es sumamente importante por varias razones. Primero, es uno de los más estudiados de todos los*segundo mensajero* funciones del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). En segundo lugar, demuestra un sistema en cascada en el que*cada producto siguiente se produce en mayor cantidad que el producto anterior*. Por lo tanto, representa un potente*amplificando* mecanismo. Este tipo de mecanismo amplificador se usa ampliamente en todo el cuerpo para controlar muchos, si no la mayoría, de los sistemas metabólicos celulares, lo que a menudo provoca una amplificación de hasta un millón de veces en respuesta. Este mecanismo explica cómo *solo unos pocos microgramos de glucagón pueden hacer que el nivel de glucosa en sangre se duplique o aumente aún más en unos pocos minutos.*

La infusión de glucagón durante aproximadamente 4 horas puede provocar una glucogenólisis hepática tan intensa que todas las reservas de glucógeno del hígado se agoten.

El glucagón aumenta la gluconeogénesis

Incluso después de que todo el glucógeno en el hígado se haya agotado bajo la influencia del glucagón, la infusión continua de esta hormona todavía causa hiperglucemia continua. Esta hiperglucemia es el resultado del efecto del glucagón para aumentar la tasa de absorción de aminoácidos por las células del hígado y luego la conversión de muchos de los aminoácidos en glucosa por gluconeogénesis. Este efecto se logra activando múltiples enzimas que son necesarias para el transporte de aminoácidos y la gluconeogénesis, especialmente la activación del sistema enzimático para convertir el piruvato en fosfoenolpiruvato, un paso limitante en la gluconeogénesis.

Otros efectos del glucagón

La mayoría de los demás efectos del glucagón ocurren solo cuando su concentración se eleva muy por encima del máximo que normalmente se encuentra en la sangre. Quizás el efecto más importante es que*el glucagón activa la lipasa de las células adiposas,* haciendo que mayores cantidades de ácidos grasos estén disponibles para los sistemas energéticos del cuerpo. El glucagón también inhibe el almacenamiento de triglicéridos en el hígado, lo que evita que el hígado elimine los ácidos grasos de la sangre; esto también ayuda a que cantidades adicionales de ácidos grasos estén disponibles para los otros tejidos del cuerpo.

El glucagón en altas concentraciones también (1) mejora la fuerza del corazón; (2) aumenta el flujo sanguíneo en algunos tejidos, especialmente los riñones; (3) mejora la secreción de bilis; y (4) inhibe la secreción de ácido gástrico. Estos efectos del glucagón son probablemente de mucha menos importancia en el funcionamiento normal del cuerpo en comparación con sus efectos sobre la glucosa.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE GLUCAGÓN

El aumento de glucosa en sangre inhibe la secreción de glucagón. La concentración de glucosa en sangre es, con mucho, el factor más potente que controla la secreción de glucagón. Sin embargo, tenga en cuenta específicamente que*el efecto de la concentración de glucosa en sangre sobre la secreción de glucagón es exactamente en la dirección opuesta al efecto de la glucosa sobre la secreción de insulina*. Esto se demuestra en**Figura 79-10.**, que muestra que una *disminución* en la concentración de glucosa en sangre de

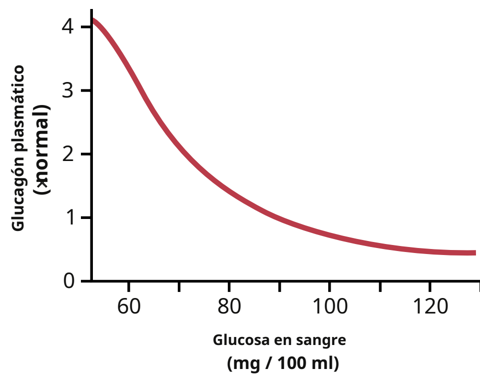


Figura 79-10. La concentración plasmática aproximada de glucagón a diferentes niveles de glucosa en sangre.

su nivel normal en ayunas de aproximadamente 90 mg / 100 ml de sangre hasta niveles hipoglucémicos puede aumentar varias veces la concentración plasmática de glucagón. Por el contrario, el aumento de la glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos disminuye la concentración plasmática de glucagón. Por tanto, en la hipoglucemia, el glucagón se secreta en grandes cantidades; luego aumenta en gran medida la producción de glucosa del hígado y, por lo tanto, cumple la importante función de corregir la hipoglucemia.

El aumento de aminoácidos en sangre estimula la secreción de glucagón. Altas concentraciones de aminoácidos, como los que se producen en la sangre después de una comida que contiene proteínas (especialmente los aminoácidos *Alanina* y *arginina*), *estimular* secreción de glucagón. Este es el mismo efecto que tienen los aminoácidos para estimular la secreción de insulina. Por tanto, en este caso, las respuestas de glucagón e insulina no son opuestas. La importancia de la estimulación de la secreción de glucagón con aminoácidos es que el glucagón promueve la conversión rápida de los aminoácidos en glucosa, lo que hace que haya aún más glucosa disponible para los tejidos.

El ejercicio estimula la secreción de glucagón. Durante el ejercicio exhaustivo, la concentración de glucagón en sangre a menudo aumenta entre cuatro y cinco veces. La causa de este aumento no se comprende bien porque la concentración de glucosa en sangre no necesariamente desciende. Un efecto beneficioso del glucagón es que previene la disminución de la glucosa en sangre.

Uno de los factores que podría aumentar la secreción de glucagón durante el ejercicio es el aumento de los aminoácidos circulantes. Otros factores, como la estimulación β-adrenérgica de los islotes de Langerhans, también pueden influir.

La somatostatina inhibe la secreción de glucagón e insulina

los *células delta* de los islotes de Langerhans secretan la hormona *somatostatina,* un polipéptido de 14 aminoácidos que tiene una vida media extremadamente corta de sólo 3 minutos en la sangre circulante. Casi todos los factores relacionados con la ingestión de alimentos estimulan la secreción de somatostatina. Estos factores incluyen (1) aumento de la glucosa en sangre, (2) aumento de los aminoácidos, (3) aumento de los ácidos grasos y (4) aumento de las concentraciones de varias de las hormonas gastrointestinales liberadas por el tracto gastrointestinal superior en respuesta a la ingesta de alimentos.

A su vez, la somatostatina tiene múltiples efectos inhibidores, de la siguiente manera:

1. La somatostatina actúa localmente dentro de los propios islotes de Langerhans para deprimir la secreción tanto de insulina como de glucagón.
2. La somatostatina disminuye la motilidad del estómago, el duodeno y la vesícula biliar.
3. La somatostatina disminuye tanto la secreción como la absorción en el tracto gastrointestinal.

Al reunir toda esta información, se ha sugerido que la función principal de la somatostatina es prolongar el período durante el cual los nutrientes de los alimentos se asimilan en la sangre. Al mismo tiempo, el efecto de la somatostatina en la depresión de la secreción de insulina y glucagón disminuye la utilización de los nutrientes absorbidos por los tejidos, evitando así el agotamiento rápido de los alimentos y, por lo tanto, haciéndolos disponibles durante un período más largo.

La somatostatina también es la misma sustancia química que *hormona inhibidora de la hormona del crecimiento,* que se secreta en el hipotálamo y suprime la secreción de la hormona del crecimiento por la glándula pituitaria anterior.

RESUMEN DE LA REGULACIÓN DE LA GLUCOSA EN SANGRE

La concentración de glucosa en sangre se controla de manera estricta normalmente, generalmente entre 80 y 90 mg / 100 ml de sangre en la persona que ayuna cada mañana antes del desayuno. Esta concentración aumenta a 120 a 140 mg / 100 ml durante la primera hora aproximadamente después de una comida, pero los sistemas de retroalimentación para controlar la glucosa en sangre devuelven rápidamente la concentración de glucosa al nivel de control, generalmente dentro de las 2 horas posteriores a la última absorción de carbohidratos. Por el contrario, en un estado de inanición, la función de gluconeogénesis del hígado proporciona la glucosa necesaria para mantener el nivel de glucosa en sangre en ayunas.

Los mecanismos para lograr este alto grado de control se han presentado en este capítulo y se pueden resumir de la siguiente manera:

1. *El hígado funciona como un importante sistema tampón de glucosa en sangre.* Es decir, cuando la glucosa en sangre se eleva a una concentración alta después de una comida y la secreción de insulina también aumenta, hasta dos tercios de la glucosa absorbida del intestino se almacena rápidamente como glucógeno en el hígado. Luego, durante las horas siguientes, cuando la concentración de glucosa en sangre y la secreción de insulina disminuyen, el hígado libera la glucosa nuevamente en la sangre. De esta manera, el hígado reduce las fluctuaciones en la concentración de glucosa en sangre a aproximadamente un tercio de lo que serían de otra manera. De hecho, en pacientes con enfermedad hepática grave, resulta casi imposible mantener un rango estrecho de concentración de glucosa en sangre.
2. *Tanto la insulina como el glucagón funcionan como importantes sistemas de control de retroalimentación para mantener una concentración normal de glucosa en sangre.* Cuando la concentración de glucosa aumenta demasiado, el aumento de la secreción de insulina hace que la concentración de glucosa en sangre disminuya

hacia lo normal. Por el contrario, una disminución de la glucosa en sangre estimula la secreción de glucagón; el glucagón luego funciona en la dirección opuesta para aumentar la glucosa hacia la normalidad. En la mayoría de las condiciones normales, el mecanismo de retroalimentación de la insulina es más importante que el mecanismo del glucagón, pero en casos de inanición o utilización excesiva de glucosa durante el ejercicio y otras situaciones estresantes, el mecanismo del glucagón también se vuelve valioso.

3. En la hipoglucemia grave, un efecto directo de la hipoglucemia sobre el hipotálamo también estimula el sistema nervioso simpático. La epinefrina secretada por las glándulas suprarrenales aumenta aún más la liberación de glucosa del hígado, lo que también ayuda a proteger contra la hipoglucemia grave.
4. Finalmente, durante un período de horas y días, tanto la hormona del crecimiento como el cortisol se secretan en respuesta a una hipoglucemia prolongada. Ambos disminuyen la tasa de utilización de glucosa por la mayoría de las células del cuerpo, convirtiéndose en cambio en una mayor utilización de grasas. Este proceso también ayuda a que la concentración de glucosa en sangre vuelva a la normalidad.

Importancia de la regulación de la glucosa en sangre. Uno podría preguntarse: "¿Por qué es tan importante mantener una concentración constante de glucosa en sangre, particularmente porque la mayoría de los tejidos pueden cambiar a la utilización de grasas y proteínas para obtener energía en ausencia de glucosa?" La respuesta es que la glucosa es el único nutriente que normalmente pueden utilizar los *cerebro, retina,* y *epitelio germinal de las gónadas* en cantidades suficientes para suministrarles de manera óptima la energía requerida. Por lo tanto, es importante mantener la concentración de glucosa en sangre a un nivel suficiente para proporcionar esta nutrición necesaria.

La mayor parte de la glucosa formada por gluconeogénesis durante el período interdigestivo se utiliza para el metabolismo en el cerebro. De hecho, es importante que el páncreas no secrete insulina durante este tiempo; de lo contrario, los escasos suministros de glucosa disponibles irían a los músculos y otros tejidos periféricos, dejando al cerebro sin una fuente nutritiva.

También es importante que la concentración de glucosa en sangre no aumente demasiado por varias razones:

1. La glucosa puede ejercer una gran cantidad de presión osmótica en el líquido extracelular y un aumento de la concentración de glucosa a valores excesivos puede causar una deshidratación celular considerable.
2. Un nivel excesivamente alto de concentración de glucosa en sangre provoca una pérdida de glucosa en la orina.
3. La pérdida de glucosa en la orina también causa diuresis osmótica en los riñones, lo que puede agotar al cuerpo de sus líquidos y electrolitos.
4. Los aumentos a largo plazo de la glucosa en sangre pueden dañar muchos tejidos, especialmente los vasos sanguíneos. La lesión vascular asociada con la diabetes mellitus no controlada aumenta el riesgo de ataque cardíaco, accidente cerebrovascular, enfermedad renal en etapa terminal y ceguera.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es un síndrome de alteración del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas causado por la falta de secreción de insulina o la disminución de la sensibilidad de los tejidos a la insulina. Hay dos tipos generales de diabetes mellitus:

1. *Diabetes tipo 1*, también llamado *diabetes mellitus insulinodependiente*, es causada por la falta de secreción de insulina.
2. *Diabetes tipo 2*, también llamado *diabetes mellitus no insulinodependiente*, se debe inicialmente a una disminución de la sensibilidad de los tejidos diana al efecto metabólico de la insulina. Esta sensibilidad reducida a la insulina a menudo se denomina *resistencia a la insulina.*

En ambos tipos de diabetes mellitus, se altera el metabolismo de todos los alimentos principales. El efecto básico de la deficiencia de insulina o la resistencia a la insulina sobre el metabolismo de la glucosa es prevenir la captación y utilización eficiente de la glucosa por la mayoría de las células del cuerpo, excepto las del cerebro. Como resultado, la concentración de glucosa en sangre aumenta, la utilización celular de glucosa disminuye cada vez más y la utilización de grasas y proteínas aumenta.

Diabetes tipo 1: deficiencia de producción de insulina por las células beta del páncreas

La lesión de las células beta del páncreas o las enfermedades que afectan la producción de insulina pueden provocar diabetes tipo 1. *Infecciones virales* o *trastornos autoinmunes* puede estar involucrado en la destrucción de las células beta en muchos pacientes con diabetes tipo 1, aunque la herencia también juega un papel importante en la determinación de la susceptibilidad de las células beta a la destrucción por estas agresiones. En algunos casos, las personas pueden tener una tendencia hereditaria a la degeneración de las células beta incluso sin infecciones virales o trastornos autoinmunes.

El inicio habitual de la diabetes tipo 1 ocurre alrededor de los 14 años de edad en los Estados Unidos, y por esta razón a menudo se le llama *diabetes mellitus juvenil.* Sin embargo, la diabetes tipo 1 puede ocurrir a cualquier edad, incluida la edad adulta, después de trastornos que conducen a la destrucción de las células beta pancreáticas. La diabetes tipo 1 puede desarrollarse abruptamente, durante un período de unos pocos días o semanas, con tres secuelas principales: (1) aumento de los niveles de glucosa en sangre, (2) aumento de la utilización de grasas para obtener energía y para la formación de colesterol en el hígado, y (3) agotamiento de las proteínas del organismo. Aproximadamente del 5% al 10% de las personas con diabetes mellitus tienen la forma tipo 1 de la enfermedad.

La concentración de glucosa en sangre se eleva a niveles altos en Diabetes mellitus. La falta de insulina disminuye la eficiencia de la utilización de glucosa periférica y aumenta la producción de glucosa, elevando la glucosa plasmática a 300 a 1200 mg / 100 ml. El aumento de la glucosa plasmática tiene entonces múltiples efectos adversos en todo el cuerpo.

El aumento de glucosa en sangre provoca la pérdida de glucosa en el Orina. Los niveles altos de glucosa en sangre hacen que se filtre más glucosa en los túbulos renales de la que se puede reabsorber, y el exceso de glucosa se derrama en la orina.Capitulo 28. Este derrame ocurre normalmente cuando la concentración de glucosa en sangre se eleva por encima de aproximadamente 200 mg / 100 ml, un nivel que se denomina "umbral" en sangre para la aparición de glucosa en la orina. Cuando el nivel de glucosa en sangre aumenta de 300 a 500 mg / 100 ml, valores comunes en personas con diabetes grave no tratada, se pueden perder 100 gramos o más de glucosa en la orina todos los días.

El aumento de glucosa en sangre provoca deshidratación. Extremo-Los niveles altos de glucosa en sangre (a veces de 8 a 10 veces lo normal en la diabetes grave no tratada) pueden provocar una deshidratación celular grave en todo el cuerpo. Esta deshidratación se produce en parte porque la glucosa no se difunde fácilmente a través de los poros de la membrana celular y el aumento de la presión osmótica en los fluidos extracelulares provoca la transferencia osmótica de agua fuera de las células.

Además del efecto deshidratante celular directo del exceso de glucosa, la pérdida de glucosa en la orina provoca *diuresis osmótica*-es decir, el efecto osmótico de la glucosa en los túbulos renales disminuye en gran medida la reabsorción tubular de líquido. El efecto general es la pérdida masiva de líquido en la orina, lo que provoca la deshidratación del líquido extracelular, que a su vez provoca una deshidratación compensatoria del líquido intracelular. Por lo tanto, *poliuria* (excreción excesiva de orina), *deshidratación intracelular y extracelular,* y *aumento de la sed* son síntomas clásicos de la diabetes.

La alta concentración crónica de glucosa causa tejido Lesión. Cuando la glucosa en sangre está mal controlada durante períodos prolongados en la diabetes mellitus, los vasos sanguíneos en múltiples tejidos en todo el cuerpo comienzan a funcionar de manera anormal y experimentan cambios estructurales que resultan en un suministro de sangre inadecuado a los tejidos. Esta situación a su vez conduce a un mayor riesgo de ataque cardíaco, accidente cerebrovascular, enfermedad renal en etapa terminal, retinopatía y ceguera, e isquemia y gangrena de las extremidades.

La alta concentración crónica de glucosa también daña muchos otros tejidos. Por ejemplo,*neuropatía periférica,* que es una función anormal de los nervios periféricos, y *disfunción del sistema nervioso autónomo* son complicaciones frecuentes de la diabetes mellitus crónica no controlada. Estas anomalías pueden provocar reflejos cardiovasculares alterados, control de la vejiga alterado, disminución de la sensibilidad en las extremidades y otros síntomas de daño en los nervios periféricos.

Los mecanismos precisos que causan la lesión tisular en la diabetes no se comprenden bien, pero probablemente implican múltiples efectos de concentraciones elevadas de glucosa y otras anomalías metabólicas en proteínas de células del músculo liso vascular y endotelial, así como en otros tejidos. Además, *hipertensión,* secundaria a lesión renal, y *aterosclerosis,* secundarios a un metabolismo lipídico anormal, a menudo se desarrollan en pacientes con diabetes y amplifican el daño tisular causado por niveles elevados de glucosa.

La diabetes mellitus provoca una mayor utilización de grasas y acidosis metabólica. El cambio del metabolismo de los carbohidratos al de las grasas en la diabetes aumenta la liberación de cetoácidos, como el ácido acetoacético y el ácido β-hidroxibutírico, en el plasma más rápidamente de lo que pueden ser absorbidos y oxidados por las células tisulares. Como resultado,*acidosis metabólica* se desarrolla a partir del exceso de cetoácidos que, en asociación con la deshidratación, pueden causar acidosis grave. Este escenario conduce rápidamente a*coma diabetico* y muerte a menos que el paciente sea tratado inmediatamente con grandes cantidades de insulina.

Todas las compensaciones fisiológicas habituales que ocurren en la acidosis metabólica tienen lugar en la acidosis diabética, como se analiza en Capítulo 31. Incluyen*respiración rápida y profunda,* que provoca un aumento de la expiración del dióxido de carbono; este mecanismo amortigua la acidosis pero también agota las reservas de bicarbonato del líquido extracelular. Los riñones lo compensan disminuyendo la excreción de bicarbonato y generando nuevo bicarbonato que se agrega nuevamente al líquido extracelular.

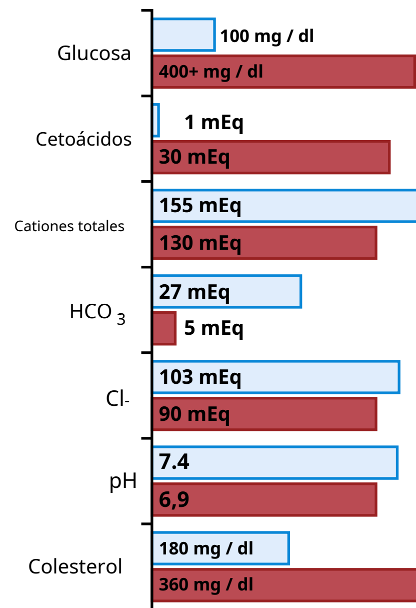


Figura 79-11. Cambios en los componentes sanguíneos en el coma diabético, mostrando valores normales. *(barras azules)* y valores de coma diabético *(barras rojas).*

Aunque la acidosis extrema ocurre solo en los casos más graves de diabetes no controlada, cuando el pH de la sangre cae por debajo de aproximadamente 7,0, *coma acidótico* y la muerte puede ocurrir en cuestión de horas. Los cambios generales en los electrolitos sanguíneos como resultado de la acidosis diabética grave se muestran en **Figura 79-11.**.

La utilización excesiva de grasas en el hígado durante un tiempo prolongado provoca grandes cantidades de colesterol en la sangre circulante y un aumento de la deposición de colesterol en las paredes arteriales. Esta situación conduce a graves*arteriosclerosis* y otras lesiones vasculares, como se discutió anteriormente.

La diabetes causa el agotamiento de las proteínas del cuerpo. La falta de uso de la glucosa para obtener energía conduce a una mayor utilización y una disminución del almacenamiento de proteínas y grasas. Por lo tanto, una persona con diabetes mellitus grave no tratada experimenta una rápida pérdida de peso y*astenia* (falta de energía), a pesar de comer grandes cantidades de comida *(polifagia).* Sin tratamiento, estas anomalías metabólicas pueden causar un desgaste severo de los tejidos corporales y la muerte en unas pocas semanas.

Tratamiento de la diabetes tipo 1. Tratamiento eficaz de La diabetes mellitus tipo 1 requiere la administración de suficiente insulina para que el paciente tenga un metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas lo más normal posible. La insulina está disponible en varias formas. La insulina “regular” tiene una duración de acción que dura de 3 a 8 horas, mientras que otras formas de insulina (precipitadas con zinc o con varios derivados proteicos) se absorben lentamente desde el lugar de la inyección y por lo tanto tienen efectos que duran hasta 10 a 48 horas. Por lo general, un paciente con diabetes tipo 1 grave recibe una dosis única de una de las insulinas de acción más prolongada cada día para aumentar el metabolismo general de los carbohidratos a lo largo del día. Luego, se administran cantidades adicionales de insulina regular durante el día en los momentos en que el nivel de glucosa en sangre tiende a aumentar demasiado, como durante las comidas. Por lo tanto,

En el pasado, la insulina utilizada para el tratamiento se derivaba de páncreas animales. Sin embargo, la insulina humana produjo

por el proceso de ADN recombinante se ha vuelto más ampliamente utilizado debido a que en algunos pacientes se desarrolla inmunidad y sensibilización frente a la insulina animal, lo que limita su eficacia.

Diabetes tipo 2: resistencia a los efectos metabólicos de la insulina

La diabetes tipo 2 es mucho más común que la diabetes tipo 1 y representa alrededor del 90% al 95% de todos los casos de diabetes mellitus. En la mayoría de los casos, la diabetes tipo 2 aparece después de los 30 años, a menudo entre los 50 y los 60 años, y la enfermedad se desarrolla gradualmente. Por lo tanto, este síndrome a menudo se denomina *diabetes de inicio en la edad adulta.*
En los últimos años, sin embargo, ha habido un aumento constante en el número de personas más jóvenes, algunas menores de 20 años, con diabetes tipo 2. Esta tendencia parece estar relacionada principalmente con la creciente prevalencia de *obesidad*, *el factor de riesgo más importante para la diabetes tipo 2* en niños y adultos.

La obesidad, la resistencia a la insulina y el "síndrome metabólico" generalmente preceden al desarrollo de la diabetes tipo 2. Tipo 2 La diabetes, a diferencia de la diabetes tipo 1, se asocia con *aumentado* concentración plasmática de insulina. los *hiperinsulinemia* ocurre como una respuesta compensatoria de las células beta pancreáticas para *resistencia a la insulina*, una sensibilidad disminuida de los tejidos diana a los efectos metabólicos de la insulina. La disminución de la sensibilidad a la insulina altera la utilización y el almacenamiento de carbohidratos, elevando la glucosa en sangre y estimulando un aumento compensatorio en la secreción de insulina.

El desarrollo de resistencia a la insulina y alteración del metabolismo de la glucosa suele ser un proceso gradual, que comienza con un aumento excesivo de peso y obesidad. Algunos estudios sugieren que los sujetos obesos tienen menos receptores de insulina, especialmente en el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo, que los sujetos delgados. Sin embargo, la mayor parte de la resistencia a la insulina parece deberse a anomalías de las vías de señalización que vinculan la activación del receptor con múltiples efectos celulares. La señalización alterada de la insulina puede estar estrechamente relacionada con los efectos tóxicos de la acumulación de lípidos en tejidos como el músculo esquelético y el hígado como resultado del aumento de peso excesivo.

La resistencia a la insulina es parte de una cascada de trastornos que a menudo se denomina *"síndrome metabólico."* Algunas de las características del síndrome metabólico incluyen (1) obesidad, especialmente acumulación de grasa abdominal; (2) resistencia a la insulina;
(3) hiperglucemia en ayunas; (4) anomalías de los lípidos, como aumento de los triglicéridos en sangre y disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad en sangre; e (5) hipertensión. Todas las características del síndrome metabólico están estrechamente relacionadas con la acumulación de exceso de tejido adiposo en la cavidad abdominal alrededor de los órganos viscerales.

El papel de la resistencia a la insulina en la contribución a algunos de los componentes del síndrome metabólico es incierto, aunque está claro que la resistencia a la insulina es la causa principal del aumento de la concentración de glucosa en sangre. Una consecuencia adversa importante del síndrome metabólico es la enfermedad cardiovascular, incluida la aterosclerosis y la lesión de varios órganos en todo el cuerpo. Varias de las anomalías metabólicas asociadas con el síndrome aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular y la resistencia a la insulina predispone al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, que también es una causa importante de enfermedad cardiovascular.

CUADRO 79-2 Algunas causas de resistencia a la insulina

- Obesidad / sobrepeso (especialmente exceso de adiposidad visceral)
- Exceso de glucocorticoides (síndrome de Cushing o terapia con esteroides)
- Exceso de hormona del crecimiento (acromegalia)
- Embarazo, diabetes gestacional
- Enfermedad de ovario poliquístico
- Lipodistrofia (adquirida o genética; asociada con la acumulación de lípidos en el hígado)
- Autoanticuerpos contra el receptor de insulina
- Mutaciones del receptor de insulina
- Mutaciones del receptor activador de los proliferadores de peroxisomas γ (PPARγ)
- Mutaciones que causan obesidad genética (p. Ej., Mutaciones del receptor de melanocortina)
- Hemocromatosis (una enfermedad hereditaria que causa acumulación de hierro en los tejidos)

Otros factores que pueden causar resistencia a la insulina y Diabetes tipo 2. Aunque la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen sobrepeso o una acumulación sustancial de grasa visceral, también pueden producirse resistencia grave a la insulina y diabetes tipo 2 como resultado de otras enfermedades adquiridas o genéticas que alteran la señalización de la insulina en los tejidos periféricos (Cuadro 79-2).

Sindrome de Ovario poliquistico (SOP), por ejemplo, se asocia con aumentos marcados en la producción de andrógenos ováricos y la resistencia a la insulina. El SOP es uno de los trastornos endocrinos más comunes en las mujeres y afecta aproximadamente al 6% de todas las mujeres durante su vida reproductiva. Aunque la patogenia del SOP sigue siendo incierta, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia se encuentran en aproximadamente el 80% de las mujeres afectadas. Las consecuencias a largo plazo incluyen un mayor riesgo de diabetes mellitus, aumento de los lípidos en sangre y enfermedades cardiovasculares.

Exceso de formación de *glucocorticoides (síndrome de Cushing)* o *formación excesiva de hormona del crecimiento (acromegalia)* también disminuye la sensibilidad de varios tejidos a los efectos metabólicos de la insulina y puede conducir al desarrollo de diabetes mellitus. Las causas genéticas de la obesidad y la resistencia a la insulina, si son lo suficientemente graves, también pueden provocar diabetes tipo 2 y muchas otras características del síndrome metabólico, incluida la enfermedad cardiovascular.

Desarrollo de diabetes tipo 2 durante un período prolongado resistencia a las sulinas. Con una resistencia a la insulina prolongada y severa, incluso los niveles elevados de insulina no son suficientes para mantener la regulación normal de la glucosa. Como resultado, se produce una hiperglucemia moderada después de la ingestión de carbohidratos en las primeras etapas de la enfermedad.

En las últimas etapas de la diabetes tipo 2, las células beta del páncreas se "agotan" o se dañan y no pueden producir suficiente insulina para prevenir una hiperglucemia más grave, especialmente después de que la persona ingiera una comida con carbohidratos.

Es posible que la diabetes mellitus clínicamente significativa no se desarrolle en algunas personas obesas, aunque tengan una marcada resistencia a la insulina y aumentos de glucosa en sangre mayores de lo normal después de una comida; aparentemente, el páncreas en estas personas produce suficiente insulina para prevenir anomalías graves del metabolismo de la glucosa. En otras personas obesas, sin embargo, el páncreas se agota gradualmente al secretar

grandes cantidades de insulina o dañada por factores asociados con la acumulación de lípidos en el páncreas, y se produce una diabetes mellitus en toda regla. Algunos estudios sugieren que los factores genéticos juegan un papel importante a la hora de determinar si el páncreas de un individuo puede mantener la alta producción de insulina durante muchos años que es necesaria para evitar las anomalías graves del metabolismo de la glucosa en la diabetes tipo 2.

Tratamiento de la diabetes tipo 2 mediante modificaciones en el estilo de vida, aumento de la sensibilidad a la insulina y aumento de la insulina Secreción. En muchos casos, la diabetes tipo 2 puede tratarse eficazmente, al menos en las primeras etapas, con modificaciones en el estilo de vida destinadas a aumentar la actividad física, la restricción calórica y la reducción de peso, y no se requiere la administración exógena de insulina. Medicamentos que aumentan la sensibilidad a la insulina, como *tiazolidinedionas*, medicamentos que inhiben la producción de glucosa en el hígado, como *metformina,* o medicamentos que provocan una liberación adicional de insulina por el páncreas, como *sulfonilureas,* también se puede utilizar. Sin embargo, en las últimas etapas de la diabetes tipo 2, generalmente se requiere la administración de insulina para controlar los niveles de glucosa en plasma.

Incretina Se han desarrollado fármacos que imitan las acciones del GLP-1 para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Estos medicamentos mejoran la secreción de insulina y están destinados a usarse junto con otros medicamentos antidiabéticos. Otro enfoque terapéutico es inhibir la enzima.*dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4),* que inactiva GLP-1 y GIP. Al bloquear las acciones de DPP-4, los efectos incretinos de GLP-1 y GIP pueden prolongarse, lo que conduce a un aumento de la secreción de insulina y un mejor control de los niveles de glucosa en sangre.

Tratamiento de la diabetes tipo 2 mediante la inhibición del transportador de glucosa y sodio 2 (SGLT2). Como se discutió en Capitulo 28, aproximadamente el 90% de la glucosa filtrada por los capilares glomerulares renales es reabsorbida de los túbulos proximales por el cotransportador de glucosa sódica 2 (SGLT2). Varios medicamentos, llamados*gliflozinas*, se han desarrollado para tratar la diabetes tipo 2 mediante la inhibición de SGLT2. Estas*Inhibidores de SGLT2* reducen en gran medida la reabsorción renal de glucosa, provocando la excreción de grandes cantidades de glucosa en la orina y reduciendo la concentración de glucosa en sangre. Los inhibidores de SGLT2 se usan a menudo en combinación con otros medicamentos que mejoran la sensibilidad a la insulina o estimulan la secreción de insulina y se ha demostrado en ensayos clínicos que brindan una protección significativa contra las enfermedades cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes.

Además de aumentar la excreción de glucosa, los inhibidores de SGLT2 también provocan una diuresis marcada debido al efecto osmótico de la glucosa que permanece en los túbulos renales. La diuresis puede ser beneficiosa para causar pequeñas reducciones de la presión arterial en pacientes con diabetes tipo 2 que a menudo sufren de hipertensión, pero también puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión en pacientes que ya están tomando otros diuréticos y mediaciones antihipertensivas.

Tratamiento de la diabetes tipo 2 con cirugía. En muchos personas que padecen obesidad severa y diabetes tipo 2, los regímenes de tratamiento centrados en la dieta, el ejercicio y la farmacoterapia no producen reducciones adecuadas de la adiposidad y la glucosa en sangre. En estos casos, varios*Cirugía bariátrica* Se pueden utilizar procedimientos para reducir la masa grasa y lograr un mejor control de la glucosa en sangre. Los dos procedimientos más utilizados,*cirugia de banda gastrica* y *gastrectomía vertical en manga* (discutido en Capítulo 72), a menudo se llaman *"meta-*

CUADRO 79-3 Características clínicas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2

Característica	Tipo 1	Tipo 2
Edad al inicio	Generalmente <20 años	Generalmente> 30 años
Masa corporal	Bajo (desperdiciado) a la normalidad	Obesidad visceral
Insulina plasmática	Bajo o ausente	Normal a alto inicialmente
Glucagón plasmático	Alto, puede ser suprimido	Alto, resistente a supresión
Glucosa plasmática	Aumentado	Aumentado
Sensibilidad a la insulina	Normal	Reducido
Terapia	Insulina	Pérdida de peso, Cirugía bariátrica, tiazolidinedionas, metformina, sulfonilureas, Inhibidores de SGLT2, insulina

SGLT2, cotransportador de glucosa sódica 2.

cirugía bolica " porque muchos pacientes que se someten a estas operaciones experimentan una remisión completa de la diabetes y ya no requieren medicamentos antidiabéticos. Las mejoras de la glucosa en sangre, los lípidos y la presión arterial a menudo ocurren unos días o semanas después de la cirugía, lo que sugiere que los mecanismos de estos beneficios cardiovasculares y metabólicos pueden extenderse más allá de la pérdida de peso y la reducción de la adiposidad. Sin embargo, los factores fisiológicos que contribuyen a los efectos metabólicos favorables de estos procedimientos quirúrgicos aún no están claros.

Fisiología del diagnóstico de diabetes mellitus

Cuadro 79-3 compara algunas de las características clínicas de la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. Los métodos habituales para diagnosticar la diabetes se basan en diversas pruebas químicas de la orina y la sangre.

Glucosa urinaria. Se pueden utilizar pruebas sencillas en el consultorio o pruebas de laboratorio cuantitativas más complicadas para determinar la cantidad de glucosa excretada en la orina. En general, una persona no diabética excreta cantidades indetectables de glucosa, mientras que una persona con diabetes pierde glucosa en cantidades pequeñas o grandes, en proporción a la gravedad de la enfermedad y la ingesta de carbohidratos.

Concentraciones de glucosa e insulina en sangre en ayunas. La concentración de glucosa en sangre en ayunas temprano en la mañana es normalmente de 80 a 90 mg / 100 ml, y se considera que 115 mg / 100 ml es el límite superior de la normalidad. Un nivel de glucosa en sangre en ayunas por encima de este valor a menudo indica diabetes mellitus o al menos una marcada resistencia a la insulina y*prediabetes*. En las personas con diabetes tipo 1, los niveles de insulina plasmática son muy bajos o indetectables durante el ayuno e incluso después de una comida. En personas con diabetes tipo 2, la concentración de insulina plasmática puede ser varias veces mayor de lo normal y, por lo general, aumenta en mayor medida después de la ingestión de una carga estándar de glucosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa (consulte la siguiente sección).

Hemoglobina glucosilada. Cuando los niveles de glucosa en sangre se elevan durante períodos prolongados de tiempo, la glucosa se adhiere a

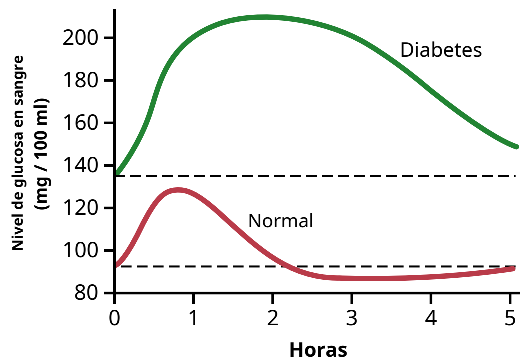


Figura 79-12. Curva de tolerancia a la glucosa en una persona normal y en una persona con diabetes.

hemoglobina en los glóbulos rojos para formar *hemoglobina glucosilada*, llamado a menudo *hemoglobina a1c* (HbA1c). Cuanto más tiempo se produce la hiperglucemia, más glucosa se une a la hemoglobina y, una vez que la hemoglobina se glucosila, permanece así durante la vida de la célula. Por lo tanto, la acumulación de HbA1c en un glóbulo rojo refleja la concentración promedio de glucosa a la que la célula ha estado expuesta durante su ciclo de vida. Debido a que la vida útil promedio de los glóbulos rojos es de aproximadamente 120 días y las células individuales tienen una vida útil variable, la prueba de HbA1c se usa principalmente para evaluar las concentraciones promedio de glucosa en sangre durante los tres meses anteriores y puede proporcionar una prueba de diagnóstico para la diabetes mellitus o una prueba de evaluación de control glucémico en personas con diabetes.

Prueba de tolerancia a la glucosa. Como lo demuestra la curva inferior en **Figura 79-12.**, llamada "curva de tolerancia a la glucosa", cuando una persona normal en ayunas ingiere 1 gramo de glucosa por kilogramo de peso corporal, el nivel de glucosa en sangre aumenta de aproximadamente 90 mg / 100 ml a 120 a 140 mg / 100 ml y vuelve a caer a por debajo de lo normal en aproximadamente 2 horas.

En una persona con diabetes, la concentración de glucosa en sangre en ayunas casi siempre está por encima de 115 mg / 100 ml y, a menudo, está por encima de 140 mg / 100 ml. Además, los resultados de la prueba de tolerancia a la glucosa son casi siempre anormales. Después de la ingestión de glucosa, estas personas muestran un aumento mucho mayor de lo normal en el nivel de glucosa en sangre, como lo demuestra la curva superior en**Figura 79-12.**, y el nivel de glucosa vuelve al valor de control solo después de 4 a 6 horas; además, no cae*debajo* el nivel de control. La lenta caída de esta curva y su incapacidad para caer por debajo del nivel de control demuestran que (1) no ocurre el aumento normal en la secreción de insulina después de la ingestión de glucosa, o (2) la persona tiene una sensibilidad disminuida a la insulina. Generalmente, se puede establecer un diagnóstico de diabetes mellitus sobre la base de dicha curva, y la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2 se pueden distinguir entre sí mediante mediciones de insulina plasmática, siendo la insulina plasmática baja o indetectable en la diabetes tipo 1 y aumentada en diabetes tipo 2.

Aliento de acetona. Como se señaló en Capítulo 69, pequeña Las cantidades de ácido acetoacético en la sangre, que aumentan considerablemente en la diabetes grave, se convierten en acetona. La acetona es volátil y se vaporiza en el aire expirado. En consecuencia, con frecuencia se puede hacer un diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 simplemente oliendo acetona en el aliento de un paciente. Además, los cetoácidos se pueden detectar por medios químicos en la orina y su cuantificación ayuda a determinar la gravedad de la diabetes. En las primeras etapas del tipo 2 diabetes, sin embargo, los cetoácidos generalmente no se producen en cantidades excesivas. Sin embargo, cuando la resistencia a la insulina se vuelve severa y hay una utilización mucho mayor de grasas para obtener energía, los cetoácidos se producen en personas con diabetes tipo 2.

Relación del tratamiento con la arteriosclerosis y la enfermedad crónica. Enfermedad del riñon. Principalmente debido a la hipertensión y los altos niveles de colesterol circulante y otros lípidos en los pacientes diabéticos, la aterosclerosis, la arteriosclerosis, la enfermedad coronaria grave, la enfermedad renal crónica y las lesiones microcirculatorias múltiples se desarrollan con mucha más facilidad que en las personas no diabéticas. De hecho, es probable que las personas que tienen diabetes mal controlada durante la infancia mueran de enfermedad cardíaca en la edad adulta temprana.

En los primeros días del tratamiento de la diabetes, la tendencia era reducir drásticamente los carbohidratos en la dieta para minimizar los requerimientos de insulina. Este enfoque evitó que la glucosa en sangre alcanzara un nivel demasiado alto y atenuó la pérdida de glucosa en la orina, pero no evitó muchas de las anomalías del metabolismo de las grasas. En consecuencia, la tendencia actual es permitir que el paciente consuma una dieta de carbohidratos casi normal mientras se administra suficiente insulina para metabolizar los carbohidratos. Este enfoque disminuye la tasa de metabolismo de las grasas y deprime el alto nivel de colesterol en la sangre.

Debido a que las complicaciones de la diabetes como la aterosclerosis, el aumento de la susceptibilidad a las infecciones, la retinopatía diabética, las cataratas, la hipertensión y la enfermedad renal crónica están estrechamente asociadas con los niveles de lípidos y glucosa en la sangre, la mayoría de los médicos también prescriben medicamentos para reducir los lípidos para ayudar a prevenirlos. disturbios.

Insulinoma: hiperinsulinismo

Aunque la producción excesiva de insulina ocurre con mucha menos frecuencia que la diabetes, en ocasiones puede ser consecuencia de un adenoma de un islote de Langerhans. Aproximadamente del 10% al 15% de estos adenomas son malignos y, en ocasiones, las metástasis de los islotes de Langerhans se diseminan por todo el cuerpo, lo que provoca una enorme producción de insulina tanto en el cáncer primario como en el metastásico. De hecho, algunos de estos pacientes han requerido más de 1000 gramos de glucosa cada 24 horas para prevenir la hipoglucemia.

Choque de insulina e hipoglucemia. Como ya se enfatizó, el sistema nervioso central normalmente deriva esencialmente toda su energía del metabolismo de la glucosa, y la insulina no es necesaria para este uso de la glucosa. Sin embargo, si los niveles altos de insulina hacen que la glucosa en sangre descienda a niveles bajos, el metabolismo del sistema nervioso central se deprime. En consecuencia, en pacientes con tumores secretores de insulina o en pacientes con diabetes que se administran demasiada insulina a sí mismos, el síndrome llamado*shock de insulina* puede ocurrir de la siguiente manera.

A medida que el nivel de glucosa en sangre cae en el rango de 50 a 70 mg / 100 ml, el sistema nervioso central generalmente se vuelve excitable porque este grado de hipoglucemia sensibiliza la actividad neuronal. A veces, se producen varias formas de alucinaciones, pero más a menudo el paciente simplemente experimenta un nerviosismo extremo, tiembla por todas partes y comienza a sudar. A medida que el nivel de glucosa en sangre desciende de 20 a 50 mg / 100 ml, es probable que se produzcan convulsiones clónicas y pérdida del conocimiento. A medida que el nivel de glucosa desciende aún más, las convulsiones cesan y solo permanece un estado de coma. De hecho, cuando se utiliza una simple observación clínica, a veces es difícil distinguir

entre coma diabético como resultado de acidosis causada por falta de insulina y coma debido a hipoglucemia causada por exceso de insulina. El aliento con acetona y la respiración rápida y profunda de personas en coma diabético no están presentes en personas en coma hipoglucémico.

El tratamiento adecuado para un paciente que tiene shock hipoglucémico o coma es la administración intravenosa inmediata de grandes cantidades de glucosa. Este tratamiento generalmente saca al paciente del estado de shock en un minuto o más. Además, la administración de glucagón (o, de forma menos eficaz, epinefrina) puede provocar glucogenólisis en el hígado y, por tanto, aumentar el nivel de glucosa en sangre de forma extremadamente rápida. Si el tratamiento no se administra de inmediato, a menudo se produce un daño permanente a las células neuronales del sistema nervioso central.

Bibliografía

Alicic RZ, Neumiller JJ, Johnson EJ, et al: Inhibición del cotransportador 2 de sodio-glucosa y enfermedad renal diabética. Diabetes 68: 248, 2019.

Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T: péptido 1 similar al glucagón en la salud y la enfermedad. Nat Rev Endocrinol 14: 390, 2018.

Bentsen MA, Mirzadeh Z, Schwartz MW: Revisando cómo el cerebro detecta la glucosa y por qué. Cell Metab 29:11, 2018.

Capozzi ME, DiMarchi RD, Tschöp MH, et al: Dirigirse al sistema incretina / glucagón con triagonistas para tratar la diabetes. Endocr Rev 39: 719, 2018.

Clemmensen C, Finan B, Müller TD, et al: farmacoterapias de combinación basadas en hormonas emergentes para el tratamiento de enfermedades metabólicas. Nat Rev Endocrinol 15:90, 2019.

DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA: diabetes tipo 1. Lancet 391: 2449, 2018.

Gancheva S, Jelenik T, Álvarez-Hernández E, Roden M: Interorgan metabolic diafonía en la resistencia a la insulina humana. Physiol Rev 98: 1371, 2018.

Haeusler RA, McGraw TE, Accili D: propiedades bioquímicas y celulares de la señalización del receptor de insulina. Nat Rev Mol Cell Biol 19:31, 2018.

Kahn CR, Wang G, Lee KY: Tejido adiposo alterado y función de los adipocitos en la patogenia del síndrome metabólico. J Clin Invest 129: 3990, 2019.

Klip A, McGraw TE, James DE: Treinta dulces años de GLUT4. J Biol Chem 294: 11369, 2019.

Lee YS, Wollam J, Olefsky JM: Una vista integrada del inmunometabolismo. Celda 172 (1-2): 22 de 2018.

Mann JP, Savage DB: Qué nos enseñan las lipodistrofias sobre el síndrome metabólico. J Clin Invest 130: 4009, 2019.

Müller TD, Finan B, Clemmensen C, et al: La nueva biología y farmacología del glucagón. Physiol Rev 97: 721, 2017.

Oram RA, Sims EK, Evans-Molina C: Células beta en diabetes tipo 1: masa y función; durmiendo o muerto? Diabetologia 62: 567, 2019.

Pareek M, Schauer PR, Kaplan LM, et al: Cirugía metabólica: pérdida de peso, diabetes y más. J Am Coll Cardiol 71: 670, 2018. Petersen MC,

Shulman GI: Mecanismos de acción de la insulina y resistencia a la insulina. Physiol Rev 98: 2133, 2018.

Rorsman P, Ashcroft FM: Actividad eléctrica de las células β pancreáticas y secreción de insulina: de ratones y hombres. Physiol Rev 98: 117, 2018.

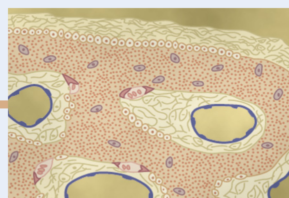
Ruegsegger GN, Creo AL, Cortes TM, Dasari S, Nair KS: función mitocondrial alterada en estados deficientes y resistentes a la insulina. J Clin Invest 128: 3671, 2018.

Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N: Comprensión de los mecanismos de reversión de la diabetes tipo 2. Lancet Diabetes Endocrinol 7: 726, 2019.

Viner R, White B, Christie D: Diabetes tipo 2 en adolescentes: un fenotipo grave que plantea importantes desafíos clínicos y una carga para la salud pública. Lancet 389: 2252, 2017.

Wright EM, Loo DD, Hirayama BA: Biología de los transportadores de glucosa de sodio humanos. Physiol Rev 91: 733, 2011.

Yang Q, Vijayakumar A, Kahn BB: metabolitos como reguladores de la sensibilidad y el metabolismo de la insulina. Nat Rev Mol Cell Biol 19: 654, 2018.



CAPÍTULO 8 0

ParatiroidesHormona, calcitonina, calcio y fosfato Metabolismo, vitamina D, huesos y dientes

La fisiología del metabolismo del calcio y el fosfato, la formación de huesos y dientes y la regulación de *vitamina D, hormona paratiroidea* (PTH) y *calcitonina* están todos estrechamente entrelazados. La concentración de iones de calcio extracelular, por ejemplo, está determinada por la interacción de la absorción de calcio del intestino, la excreción renal de calcio y la absorción y liberación de calcio por los huesos, cada una de las cuales está regulada por las hormonas que acabamos de señalar. Debido a que la homeostasis del fosfato y la homeostasis del calcio están estrechamente relacionadas, se comentan juntas en este capítulo.

RESUMEN DE LA REGULACIÓN DE CALCIO Y FOSFATO EN FLUIDOS EXTRACELULARES Y PLASMA

La concentración de calcio en el líquido extracelular normalmente se regula con precisión; rara vez sube o baja más de un pequeño porcentaje del valor normal de alrededor de 9,4 mg / dl, lo que equivale a 2,4 milimoles de calcio por litro. Este control preciso es esencial porque el calcio desempeña un papel clave en muchos procesos fisiológicos, incluida la contracción de los músculos esqueléticos, cardíacos y lisos, la coagulación de la sangre y la transmisión de los impulsos nerviosos, por nombrar solo algunos. Las células excitables, como las neuronas, son sensibles a los cambios en las concentraciones de iones de calcio y aumentan por encima de lo normal.*(hipercalcemia)* causar depresión progresiva del sistema nervioso; por el contrario, disminuye la concentración de calcio*(hipocalcemia)* hacer que el sistema nervioso se excite más.

Una característica importante de la regulación del calcio extracelular es que sólo alrededor del 0,1% del calcio corporal total se encuentra en el líquido extracelular, alrededor del 1% está en las células y sus orgánulos y el resto se almacena en los huesos. Por lo tanto, los huesos pueden servir como grandes depósitos, almacenando el exceso de calcio y liberando calcio cuando disminuye la concentración de líquido extracelular.

Aproximadamente el 85% del fosfato del cuerpo se almacena en los huesos, el 14% al 15% está en las células y menos del 1% está en el líquido extracelular. Aunque la concentración de fosfato en el líquido extracelular no está tan bien regulada como la concentración de calcio, el fosfato cumple varias funciones importantes y está controlado por muchos de los mismos factores que regulan el calcio.

CALCIO EN EL PLASMA Y LÍQUIDO INTERSTICIAL

El calcio en el plasma está presente en tres formas, como se muestra en **Figura 80-1.**: (1) Aproximadamente el 41% (1 mmol / L) del calcio se combina con proteínas plasmáticas y de esta forma no es difusible a través de la membrana capilar; (2) aproximadamente el 9% del calcio (0,2 mmol / L) se difunde a través de la membrana capilar pero se combina con sustancias aniónicas del plasma y fluidos intersticiales (por ejemplo, citrato y fosfato) de tal manera que no está ionizado; y (3) el 50% restante del calcio en plasma se difunde a través de la membrana capilar y se ioniza.

Por tanto, el plasma y los líquidos intersticiales tienen un calcio normal. *ion* concentración de aproximadamente 1,2 mmol / L (o 2,4 mEq / L, porque es un ion divalente), un nivel solo la mitad de la concentración plasmática total de calcio. Este calcio iónico es la forma que es importante para la mayoría de las funciones del calcio en el cuerpo, incluido el efecto del calcio en el corazón, el sistema nervioso y la formación de huesos.

FOSFATO INORGÁNICO EN LOS FLUIDOS EXTRACELULARES

El fosfato inorgánico en el plasma se presenta principalmente en dos formas, $HPO_4^{=}$ y H_2correos$_4$. La concentración de $HPO_4^{=}$ es sobre

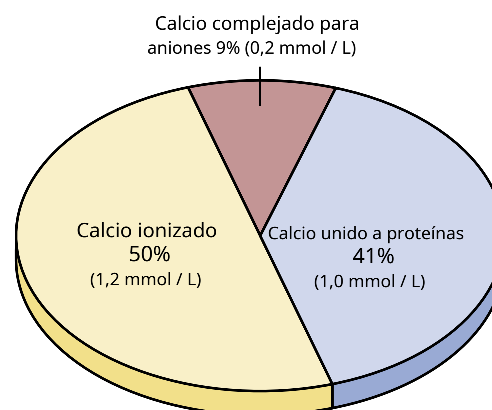


Figura 80-1. Distribución de calcio ionizado (Ca^{2+}), calcio difusible pero no ionizado complejado con aniones y calcio unido a proteínas no difusible en el plasma sanguíneo.

1.05 mmol / L, y la concentración de H2correos -4 es sobre 0,26 mmol / L. Cuando aumenta la cantidad total de fosfato en el líquido extracelular, también aumenta la cantidad de cada uno de estos dos tipos de iones fosfato. Además, cuando el pH del líquido extracelular se vuelve más ácido, hay un aumento relativo de H2correos -4 y una disminución en HPO =4 , mientras que ocurre lo contrario cuando el líquido extracelular se vuelve alcalino. Estas relaciones se presentaron en la discusión del equilibrio ácido-base enCapítulo 31.

Debido a que es difícil determinar químicamente la cantidades de HPO =4 y H2correos-4 en la sangre, normalmente el La cantidad total de fosfato se expresa en miligramos de *fósforo* por decilitro (100 mililitros) de sangre. La cantidad media total de fósforo inorgánico representada por ambos iones fosfato es de aproximadamente 4 mg / dl, variando entre los límites normales de 3 a 4 mg / dl en adultos y de 4 a 5 mg / dl en niños.

EFECTOS FISIOLÓGICOS NO ÓSEOS DE LAS CONCENTRACIONES ALTERADAS DE CALCIO Y FOSFATO EN LOS FLUIDOS CORPORALES

Cambiar el nivel de fosfato en el líquido extracelular de muy por debajo de lo normal a dos o tres veces lo normal no causa efectos inmediatos importantes en el cuerpo. Por el contrario, incluso los aumentos o disminuciones leves del ion calcio en el líquido extracelular pueden provocar efectos fisiológicos inmediatos extremos. Además, la hipocalcemia crónica o hipofosfatemia disminuye en gran medida la mineralización ósea, como se explica más adelante en este capítulo.

La hipocalcemia causa excitación del sistema nervioso y tetania. Cuando la concentración de iones de calcio en el líquido extracelular cae por debajo de lo normal, el sistema nervioso se vuelve progresivamente más excitable debido al aumento de la permeabilidad de la membrana neuronal a los iones de sodio, lo que permite la fácil iniciación de los potenciales de acción. A concentraciones plasmáticas de iones de calcio alrededor de 50% por debajo de lo normal, las fibras nerviosas periféricas se vuelven tan excitables que comienzan a descargarse espontáneamente, iniciando trenes de impulsos nerviosos que pasan a los músculos esqueléticos periféricos para provocar la contracción del músculo tetánico. En consecuencia, la hipocalcemia causa tetania. Ocasionalmente, también causa convulsiones debido a su acción de aumentar la excitabilidad en el cerebro.

Figura 80-2. muestra tetania en la mano, que generalmente ocurre antes de que se desarrolle tetania en la mayoría de las otras partes del cuerpo. Se llama*espasmo carpopedal.*

La tetania se produce normalmente cuando la concentración sanguínea de calcio cae de su nivel normal de 9,4 mg / dl a aproximadamente 6 mg / dl, que es sólo un 35% por debajo de la concentración normal de calcio, y suele ser letal a aproximadamente 4 mg / dl.

En animales de laboratorio, la hipocalcemia extrema puede causar otros efectos que rara vez son evidentes en los pacientes, como dilatación marcada del corazón, cambios en las actividades de las enzimas celulares, aumento de la permeabilidad de la membrana en algunas células (además de las células nerviosas) y alteración de la coagulación sanguínea.



Figura 80-2. Tetania hipocalcémica en la mano, llamada *espasmo carpopedal.*

La hipercalcemia deprime el sistema nervioso y la actividad muscular. Cuando la concentración de calcio en los fluidos corporales se eleva por encima de lo normal, el sistema nervioso se deprime y las actividades reflejas del sistema nervioso central son lentas. Además, el aumento de la concentración de iones de calcio disminuye el intervalo QT del corazón y provoca falta de apetito y estreñimiento, probablemente debido a la disminución de la contractilidad de las paredes musculares del tracto gastrointestinal.

Estos efectos depresivos comienzan a aparecer cuando el nivel de calcio en sangre se eleva por encima de aproximadamente 12 mg / dl, y pueden volverse marcados a medida que el nivel de calcio se eleva por encima de 15 mg / dl. Cuando la concentración de calcio se eleva por encima de aproximadamente 17 mg / dl en la sangre, es probable que los cristales de fosfato de calcio se precipiten por todo el cuerpo; esta condición se comenta más adelante en relación con la intoxicación por paratiroides.

ABSORCIÓN Y EXCRECIÓN DE CALCIO Y FOSFATO

Absorción intestinal y excreción fecal de calcio y fosfato. Las tasas habituales de ingesta son de aproximadamente 1000 mg / día para cada uno de calcio y fósforo, aproximadamente las cantidades en 1 litro de leche. Normalmente, los cationes divalentes, como los iones de calcio, se absorben mal en los intestinos. Sin embargo, como se discutirá más adelante,*vitamina D* promueve la absorción de calcio por los intestinos y, por lo general, se absorbe aproximadamente el 35% (350 mg / día) del calcio ingerido; el calcio restante en el intestino se excreta en las heces. 250 mg / día adicionales de calcio ingresan a los intestinos a través de los jugos gastrointestinales secretados y las células mucosas desprendidas. Así, aproximadamente el 90% (900 mg / día) de la ingesta diaria de calcio se excreta en las heces (**Figura 80-3.**). La absorción intestinal de fosfato se produce fácilmente. A excepción de la porción de fosfato que se excreta en las heces en combinación con el calcio no absorbido, casi todo el fosfato de la dieta se absorbe en la sangre desde el intestino y luego se excreta en la orina.

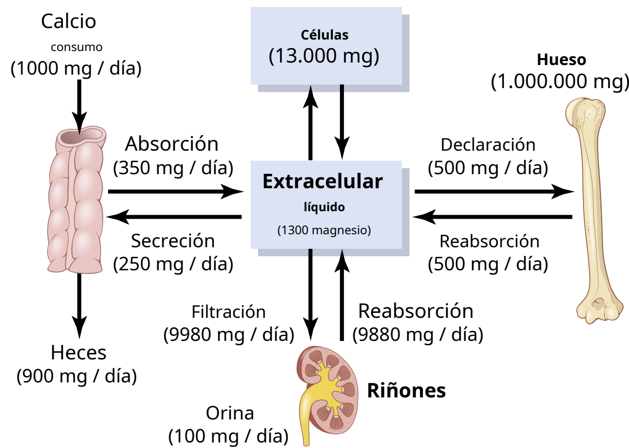


Figura 80-3. Descripción general del intercambio de calcio entre diferentes compartimentos de tejido en una persona que ingiere 1000 mg de calcio al día. Tenga en cuenta que la mayor parte del calcio ingerido normalmente se elimina en las heces, aunque los riñones tienen la capacidad de excretar grandes cantidades al reducir la reabsorción tubular de calcio.

Excreción renal de calcio y fosfato. Aproximadamente el 10% (100 mg / día) del calcio ingerido se excreta en la orina. Aproximadamente el 41% del calcio plasmático se une a las proteínas plasmáticas y, por tanto, los capilares glomerulares no lo filtran. El resto se combina con aniones como el fosfato (9%) o se ioniza (50%) y se filtra a través de los glomérulos hacia los túbulos renales.

Normalmente, los túbulos renales reabsorben el 99% del calcio filtrado y alrededor de 100 mg / día se excretan en la orina (ver Capítulo 30 para más información sobre la excreción renal de calcio). Aproximadamente el 90% del calcio en el filtrado glomerular se reabsorbe en los túbulos proximales, asas de Henle y túbulos distales tempranos.

En los túbulos distales tardíos y los túbulos colectores tempranos, la reabsorción del 10% restante es más variable, dependiendo de la concentración de iones calcio en la sangre.

Cuando la concentración de calcio es baja, esta reabsorción es grande y casi no se pierde calcio en la orina. Por el contrario, incluso un aumento mínimo de la concentración de iones calcio en sangre por encima de lo normal aumenta notablemente la excreción de calcio. Más adelante en este capítulo veremos que el factor más importante que controla esta reabsorción de calcio en las porciones distales de la nefrona y, por tanto, controla la velocidad de excreción de calcio, es la PTH.

La excreción renal de fosfato está controlada por un *mecanismo de desbordamiento,* como se explica en Capítulo 30. Es decir, cuando la concentración de fosfato en el plasma está por debajo del valor crítico de aproximadamente 1 mmol / L, todo el fosfato del filtrado glomerular se reabsorbe y no se pierde fosfato en la orina. Sin embargo, por encima de esta concentración crítica, la tasa de pérdida de fosfato es directamente proporcional al aumento adicional. Por tanto, los riñones regulan la concentración de fosfato en el líquido extracelular alterando la velocidad de excreción de fosfato de acuerdo con la concentración de fosfato plasmático y la velocidad de filtración de fosfato por los riñones.

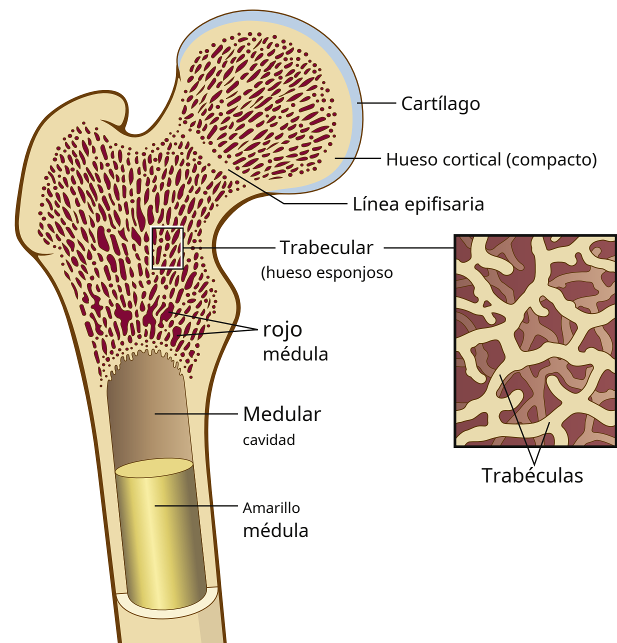


Figura 80-4. Hueso cortical (compacto) y trabecular (esponjoso).

Sin embargo, como se analiza más adelante en este capítulo, la PTH puede aumentar en gran medida la excreción de fosfato por los riñones, por lo que desempeña un papel importante en el control de las concentraciones plasmáticas de fosfato y calcio.

HUESO Y SU RELACIÓN CON EL CALCIO Y EL FOSFATO EXTRACELULARES

Hay dos tipos generales de tejido óseo:*cortical (compacto)* y *trabecular (esponjoso)* hueso (**Figura 80-4.**). El hueso cortical forma la capa externa dura (corteza), es mucho más denso que el hueso trabecular y representa aproximadamente el 80% de la masa ósea total del esqueleto humano. El hueso cortical es especialmente grueso en el eje de los huesos largos, como los de las piernas, que soportan el peso de todo el cuerpo.

El hueso trabecular representa aproximadamente el 20% de la masa ósea y se encuentra en el interior de los huesos esqueléticos. Es mucho más poroso que el hueso cortical y generalmente se ubica en los extremos de los huesos largos, cerca de las articulaciones y en el interior de las vértebras. El hueso trabecular contiene unidades en forma de celosía con espículas óseas*(trabéculas)* que se ramifican y se unen entre sí forman una malla irregular. Los espacios entre las trabéculas están llenos de médula ósea roja donde*hematopoyesis*, se produce la producción de células sanguíneas. Las tasas de síntesis y reabsorción, y por lo tanto la tasa de recambio óseo, son mucho más altas para el hueso trabecular que para el hueso cortical.

El hueso se compone de una dura *matriz orgánica* que se ve reforzado en gran medida por los depósitos de *sales de calcio*. Promedio *Hueso cortical* contiene en peso aproximadamente un 30% de matriz y un 70% de sales. *Hueso recién formado* puede tener un porcentaje considerablemente mayor de matriz en relación a las sales.

Matriz orgánica de hueso. La matriz orgánica del hueso es del 90% al 95%. *fibras de colágeno,* y el resto es un medio gelatinoso homogéneo llamado *sustancia del suelo*. Las fibras de colágeno se extienden principalmente a lo largo de las líneas de fuerza tensional y dan al hueso su poderosa resistencia a la tracción.

La sustancia fundamental está compuesta de líquido extracelular más *proteoglicanos,* especialmente *sulfato de condroitina* y *ácido hialurónico*. Estos proteoglicanos ayudan a controlar la deposición de sales de calcio y son importantes en la reparación ósea después de una lesión, aunque algunas de sus funciones aún no están claras.

Sales de hueso. Las sales cristalinas depositadas en la matriz orgánica del hueso están compuestas principalmente por *calcio* y *fosfato.* La fórmula de la sal cristalina principal, conocida como *hidroxiapatita,* es como sigue:



Cada cristal, de unos 400 angstroms (Å) de largo, de 10 a 30 Å de espesor y 100 Å, tiene la forma de una placa larga y plana. La proporción relativa de calcio a fósforo puede variar notablemente bajo diferentes condiciones nutricionales, con la proporción de calcio a fósforo en una base de peso que varía entre 1.3 y 2.0.

Magnesio, sodio, potasio, y *carbonato* Los iones también están presentes entre las sales óseas, aunque los estudios de difracción de rayos X no muestran cristales definidos formados por ellos. Por lo tanto, se cree que están conjugados con los cristales de hidroxiapatita en lugar de estar organizados en sus propios cristales distintos. Esta capacidad de muchos tipos de iones para conjugarse con cristales óseos se extiende a muchos iones normalmente extraños al hueso, como*estroncio, uranio, plutonio, los demás elementos transuránicos, plomo, oro,* y *otros metales pesados.* El depósito de sustancias radiactivas en el hueso puede provocar una irradiación prolongada de los tejidos óseos y, si se deposita una cantidad suficiente, eventualmente se puede desarrollar un sarcoma osteogénico (cáncer de hueso).

Resistencia a la tracción y a la compresión del hueso.

Cada fibra de colágeno de *cortical (compacto)* el hueso se compone de segmentos periódicos que se repiten cada 640 Å a lo largo de su longitud; Los cristales de hidroxiapatita se encuentran adyacentes a cada segmento de la fibra y están fuertemente unidos a ella. Esta unión íntima evita el "corte" en el hueso; es decir, evita que los cristales y las fibras de colágeno se salgan de su lugar, lo cual es esencial para proporcionar fuerza al hueso. Además, los segmentos de fibras de colágeno adyacentes se superponen, lo que también hace que los cristales de hidroxiapatita se superpongan como ladrillos unidos entre sí en una pared de ladrillos.

Las fibras de colágeno del hueso, como las de los tendones, tienen una gran resistencia a la tracción, mientras que las sales de calcio tienen una gran resistencia a la compresión. Estas propiedades combinadas más el grado de unión entre las fibras de colágeno y los cristales proporcionan una estructura ósea que tiene una resistencia a la tracción y a la compresión extremas.

PRECIPITACIÓN Y ABSORCIÓN DE CALCIO Y FOSFATO EN EL HUESO: EQUILIBRIO CON LOS FLUIDOS EXTRACELULARES

La hidroxiapatita no precipita en el líquido extracelular a pesar de la sobresaturación de iones calcio y fosfato. Las concentraciones de iones calcio y fosfato en el líquido extracelular son considerablemente mayores que las requeridas para provocar la precipitación de hidroxiapatita. Sin embargo, los inhibidores están presentes en casi todos los tejidos del cuerpo, así como en el plasma, para prevenir la precipitación; uno de esos inhibidores es*pirofosfato*. Por lo tanto, los cristales de hidroxiapatita no se precipitan en los tejidos normales, excepto en el hueso, a pesar del estado de sobresaturación de los iones.

Mecanismo de calcificación ósea. La etapa inicial en la producción de hueso es la secreción de *moléculas de colágeno* (llamado *monómeros de colágeno*) y *sustancia del suelo* (principalmente proteoglicanos) por *osteoblastos*. Los monómeros de colágeno se polimerizan rápidamente para formar fibras de colágeno; el tejido resultante se convierte en*osteoide* un material similar al cartílago que se diferencia del cartílago en que las sales de calcio precipitan fácilmente en él. A medida que se forma el osteoide, algunos de los osteoblastos quedan atrapados en el osteoide y se vuelven inactivos. En esta etapa, se les llama*osteocitos.*

Pocos días después de la formación del osteoide, las sales de calcio comienzan a precipitarse en las superficies de las fibras de colágeno. Los precipitados aparecen primero a intervalos a lo largo de cada fibra de colágeno, formando nidi diminutos que se multiplican rápidamente y crecen durante un período de días y semanas hasta convertirse en el producto terminado.*cristales de hidroxiapatita.*

Las sales de calcio iniciales que se van a depositar no son cristales de hidroxiapatita sino compuestos amorfos. (no cristalino), una mezcla de sales como $CaHPO_4 \times 2H_2O$, $Ca_3(CORREOS_4)_2 \times 3H_2O$, y otros. Luego, mediante un proceso de sustitución y adición de átomos, o reabsorción ción y reprecipitación, estas sales se convierten en cristales de hidroxiapatita durante un período de semanas o meses. Un pequeño porcentaje puede permanecer permanentemente en forma amorfa, lo cual es importante porque estas sales amorfas pueden absorberse rápidamente cuando existe la necesidad de calcio extra en el líquido extracelular.

Aunque el mecanismo que hace que las sales de calcio se depositen en el osteoide no se comprende completamente, la regulación de este proceso parece depender en gran medida de *pirofosfato,* que inhibe la cristalización de hidroxiapatita y la calcificación del hueso. Los niveles de pirofosfato, a su vez, están regulados por al menos otras tres moléculas. Una de las más importantes de estas moléculas es una sustancia llamada *fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNAP),* que descompone el pirofosfato y mantiene sus niveles bajo control para que la calcificación ósea pueda ocurrir según sea necesario. El TNAP es secretado por los osteoblastos hacia el osteoide para neutralizar el pirofosfato, y una vez que el pirofosfato ha sido neutralizado, la afinidad natural de las fibras de colágeno por las sales de calcio produce hidroxiapatita.

cristalización. La importancia de TNAP en la mineralización ósea queda ilustrada por el hallazgo de que los ratones con deficiencia genética de TNAP, que hace que los niveles de pirofosfato aumenten demasiado, nacen con huesos blandos que no están adecuadamente calcificados.

El osteoblasto también secreta al menos otras dos sustancias que regulan la calcificación ósea: (1) *nucleótido pirofosfatasa fosfodiesterasa 1 (NPP1),* que produce pirofosfato fuera de las células, y (2) *proteína de anquilosis (ANK),* que contribuye a la reserva extracelular de pirofosfato al transportarlo desde el interior a la superficie de la célula. Las deficiencias de NPP1 o ANK provocan una disminución del pirofosfato extracelular y una calcificación excesiva del hueso, como espolones óseos, o incluso la calcificación de otros tejidos como los tendones y ligamentos de la columna, que se presenta en personas con una forma de artritis llamada *espondiloartritis anquilosante*.

Precipitación de calcio en tejidos no monososos en condiciones anormales. Aunque las sales de calcio no suelen precipitarse en los tejidos normales además del hueso, en condiciones anormales pueden precipitarse. Por ejemplo, precipitan en las paredes arteriales en*arteriosclerosis* y hacen que las arterias se conviertan en tubos parecidos a huesos. Asimismo, las sales de calcio se depositan con frecuencia en tejidos degenerados o en coágulos de sangre viejos. Es de suponer que, en estos casos, los factores inhibidores que normalmente evitan la deposición de sales de calcio desaparecen de los tejidos, lo que permite la precipitación.

INTERCAMBIO DE CALCIO ENTRE HUESO Y FLUIDO EXTRACELULAR

Si se inyectan sales de calcio solubles por vía intravenosa, la concentración de iones de calcio puede aumentar inmediatamente a niveles altos. Sin embargo, en 30 a 60 minutos, la concentración de iones calcio vuelve a la normalidad. Asimismo, si se eliminan grandes cantidades de iones de calcio de los fluidos corporales circulantes, la concentración de iones de calcio vuelve a la normalidad en 30 minutos a aproximadamente 1 hora. Estos efectos resultan en gran parte del hecho de que el hueso contiene un tipo de*cambiable* calcio que siempre está en equilibrio con los iones de calcio en los fluidos extracelulares.

Una pequeña porción de este calcio intercambiable es también el calcio que se encuentra en todas las células de los tejidos, especialmente en los tipos de células altamente permeables, como las del hígado y el tracto gastrointestinal. Sin embargo, la mayor parte del calcio intercambiable se encuentra en el hueso, y normalmente comprende aproximadamente 0,4% a 1% del calcio óseo total. Este calcio se deposita en los huesos en forma de fácilmente movilizables. sal como $CaHPO_4$ y otras sales de calcio amorfas.

Este calcio intercambiable proporciona una rápida *búfer* mecanismo para evitar que la concentración de iones calcio en los fluidos extracelulares aumente a niveles excesivos o descienda a niveles bajos en condiciones transitorias de exceso o disminución de la disponibilidad de calcio.

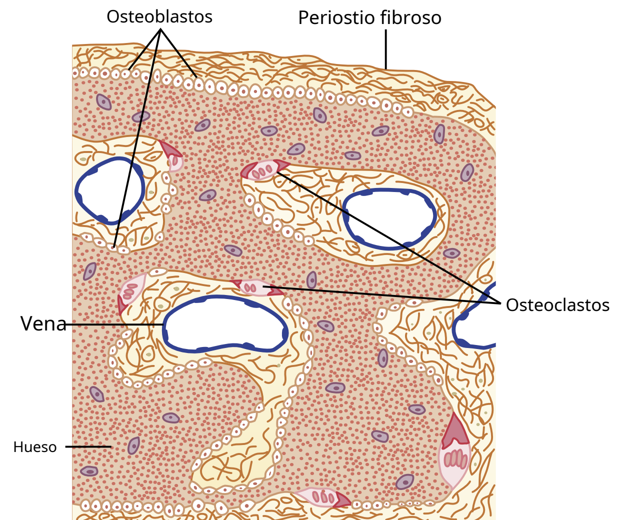


Figura 80-5. Actividad osteoblástica y osteoclástica en el mismo hueso.

DEPOSICIÓN Y RESORCIÓN DE HUESO: REMODELACIÓN DE HUESO

Deposición de hueso por los osteoblastos. El hueso está siendo depositado continuamente por *osteoblastos,* y continuamente se reabsorbe donde *osteoclastos* están activos**Figura 80-5.**). Los osteoblastos se encuentran en las superficies externas de los huesos y en las cavidades trabeculares óseas. Una pequeña cantidad de actividad osteoblástica ocurre continuamente en todos los huesos vivos (en≈4% de todas las superficies en un momento dado en un adulto), por lo que al menos se está formando algo de hueso nuevo constantemente.

Reabsorción de hueso: función de los osteoclastos.

El hueso también se reabsorbe continuamente en presencia de osteoclastos, que son células grandes, fagocíticas y multinucleadas (que contienen hasta 50 núcleos) que son derivados de monocitos o células similares a monocitos formadas en la médula ósea. Los osteoclastos normalmente son activos en menos del 1% de las superficies óseas de un adulto y, como se comenta más adelante, la PTH controla la actividad de resorción ósea de los osteoclastos.

Histológicamente, la absorción ósea ocurre inmediatamente adyacente a los osteoclastos. Se cree que el mecanismo de esta reabsorción es el siguiente: los osteoclastos envían proyecciones similares a vellosidades hacia el hueso, formando un borde ondulado adyacente al hueso (**Figura 80-6.**). Las vellosidades secretan dos tipos de sustancias: (1) enzimas proteolíticas, liberadas de los lisosomas de los osteoclastos, y (2) varios ácidos, incluidos el ácido cítrico y el ácido láctico, liberados de las mitocondrias y vesículas secretoras. Las enzimas digieren o disuelven la matriz orgánica del hueso y los ácidos provocan la disolución de las sales óseas. Las células osteoclásticas también absorben partículas diminutas de matriz ósea y cristales por fagocitosis, y eventualmente también disuelven estas partículas y liberan los productos a la sangre.

Como se comenta más adelante, la PTH estimula la actividad de los osteoclastos y la resorción ósea, pero este proceso se produce a través de un mecanismo indirecto. El osteoclasto reabsorbente de hueso

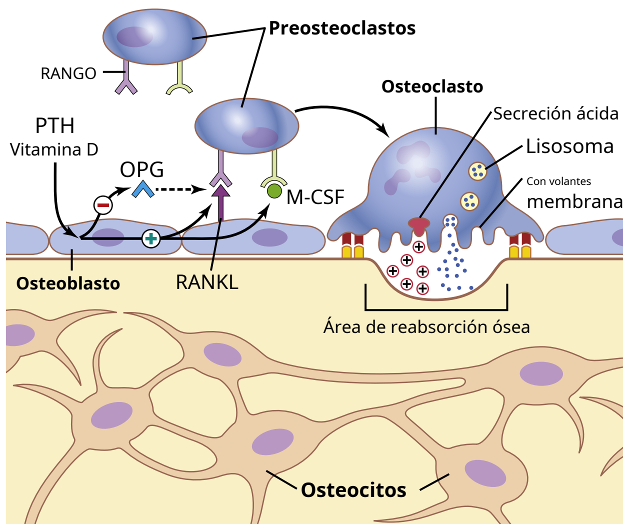


Figura 80-6. Reabsorción ósea por osteoclastos. La hormona paratiroidea (PTH) se une a los receptores de los osteoblastos, lo que hace que formen un activador del receptor para el ligando del factor nuclear κB (RANKL) y liberen el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). RANKL se une a RANK y M-CSF se une a sus receptores en las células preosteoclastos, lo que hace que se diferencien en osteoclastos maduros. La PTH también disminuye la producción de osteoprotegerina (OPG), que inhibe la diferenciación de preosteoclastos en osteoclastos maduros al unirse a RANKL y evitar que interactúe con su receptor en los preosteoclastos. Los osteoclastos maduros desarrollan un borde ondulado y liberan enzimas de los lisosomas, así como ácidos que promueven la resorción ósea. Los osteocitos son osteoblastos que se han encajado en la matriz ósea durante la producción de tejido óseo;

las células no tienen receptores de PTH. En cambio, los osteoblastos señalan a los precursores de los osteoclastos para que formen osteoclastos maduros. Dos proteínas de osteoblastos responsables de esta señalización son *activador del receptor para el ligando del factor nuclear κB* (RANKL) y *factor estimulante de colonias de macrófagos,* que son ambos necesarios para la formación de osteoclastos maduros.

La PTH se une a los receptores de los osteoblastos adyacentes, estimulando la síntesis de RANKL, que también se denomina *ligando de osteoprotegerina (OPGL).* RANKL se une a sus receptores (RANK) en las células preosteoclastos, lo que hace que se diferencien en osteoclastos multinucleados maduros. Los osteoclastos maduros luego desarrollan un borde ondulado y liberan enzimas y ácidos que promueven la resorción ósea.

Los osteoblastos también producen *osteoprotegerina* (OPG), a veces llamado *factor inhibidor de la osteoclastogénesis*, una citocina que inhibe la resorción ósea. OPG actúa como un "señuelo", uniéndose a RANKL y evitando que interactúe con su receptor, inhibiendo así la diferenciación de preosteoclastos en osteoclastos maduros que reabsorben hueso. OPG se opone a la actividad de reabsorción ósea de la PTH, y los ratones con una deficiencia genética de OPG tienen disminuciones severas en la masa ósea en comparación con los ratones que tienen una formación normal de OPG.

Aunque los factores que regulan la OPG no se comprenden bien, la vitamina D y la PTH parecen estimular la producción de osteoclastos maduros mediante la acción dual de inhibir la producción de OPG y estimular la RANKL.

formación. Los glucocorticoides también promueven la actividad de los osteoclastos y la resorción ósea aumentando la producción de RANKL y disminuyendo la formación de OPG. Por otro lado, la hormona *estrógeno* estimula la producción de OPG. Por tanto, el equilibrio de OPG y RANKL producido por los osteoblastos juega un papel importante en la determinación de la actividad de los osteoclastos y la resorción ósea.

Actualmente se está explotando la importancia terapéutica de la vía OPG-RANKL. Los fármacos novedosos que imitan la acción de OPG bloqueando la interacción de RANKL con su receptor parecen ser útiles para tratar la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas y en algunos pacientes con cáncer de hueso.

La deposición y reabsorción óseas normalmente están en equilibrio. Excepto en los huesos en crecimiento, las tasas de deposición y reabsorción de hueso son normalmente iguales, por lo que la masa total de hueso permanece constante. Los osteoclastos suelen existir en masas pequeñas pero concentradas, y una vez que una masa de osteoclastos comienza a desarrollarse, por lo general carcomen el hueso durante aproximadamente 3 semanas, creando un túnel que varía en diámetro de 0,2 a 1 milímetro y tiene varios milímetros de largo. Al final de este tiempo, los osteoclastos desaparecen, el túnel es invadido por osteoblastos y comienza a formarse hueso nuevo. La deposición ósea continúa durante varios meses, y el hueso nuevo se deposita en capas sucesivas de círculos concéntricos.*(laminillas)* en las superficies internas de la cavidad hasta que se llene el túnel. La deposición de hueso nuevo cesa cuando el hueso comienza a invadir los vasos sanguíneos que irrigan el área. El canal a través del cual corren estos vasos, llamado *canal haversiano,* es todo lo que queda de la cavidad original. Cada nueva área de hueso depositada de esta manera se denomina *osteon,* como se muestra en

Figura 80-7..

Valor de la remodelación ósea continua. La deposición y reabsorción continuas de hueso tienen varias funciones importantes. Primero, el hueso normalmente ajusta su fuerza en proporción al grado de tensión ósea. En consecuencia, los huesos se engrosan cuando se someten a cargas pesadas. En segundo lugar, incluso la forma del hueso se puede reorganizar para un apoyo adecuado de las fuerzas mecánicas mediante la deposición y reabsorción del hueso de acuerdo con los patrones de tensión. En tercer lugar, debido a que el hueso viejo se vuelve relativamente frágil y débil, se necesita una nueva matriz orgánica a medida que la vieja matriz orgánica se degenera. De esta manera, se mantiene la dureza normal del hueso. De hecho, los huesos de los niños, en los que las tasas de deposición y absorción son rápidas, muestran poca fragilidad en comparación con los huesos de los ancianos, en quienes las tasas de deposición y reabsorción son lentas.

Control de la tasa de deposición ósea por "estrés" óseo El hueso se deposita en proporción a la carga de compresión que debe soportar el hueso. Por ejemplo, los huesos de los atletas se vuelven considerablemente más pesados que los de los no atletas. Además, si una persona tiene una pierna enyesada pero continúa caminando con la pierna opuesta, el hueso de la pierna en

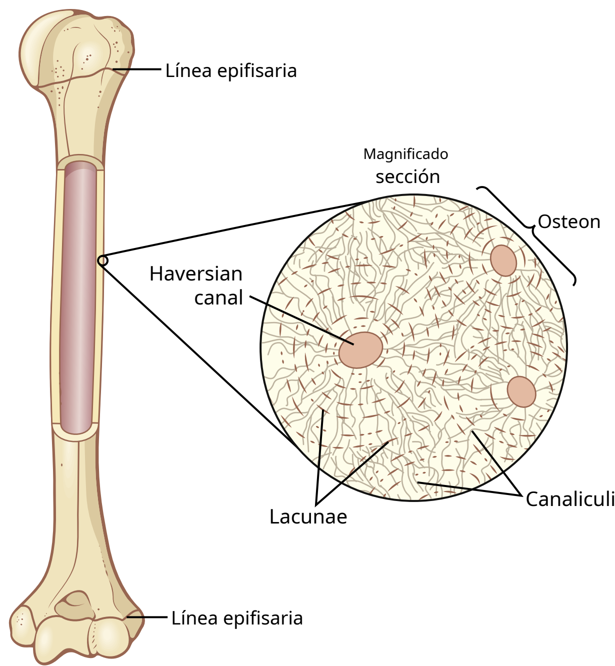


Figura 80-7. Estructura del hueso cortical.

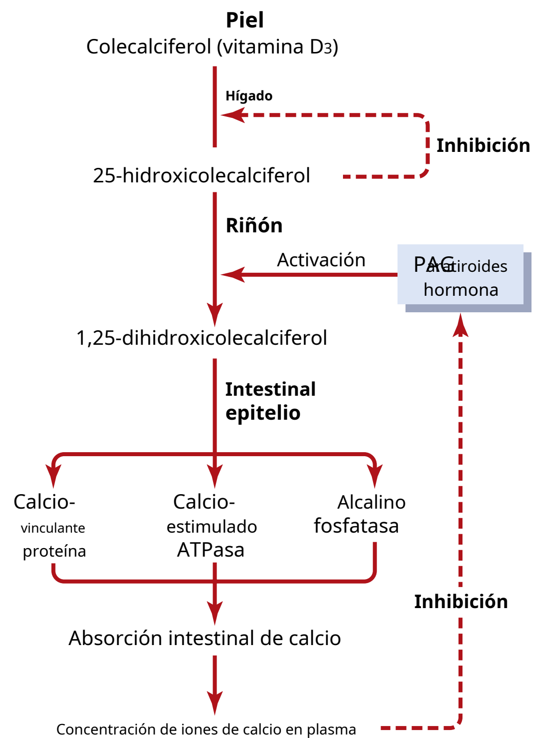


Figura 80-8. Activación de la vitamina D_3 para formulario 1,25-dihidroxicolecalciferol y el papel de la vitamina D en el control de la concentración plasmática de calcio.

el yeso se adelgaza y se descalcifica hasta en un 30% en unas pocas semanas, mientras que el hueso opuesto permanece grueso y normalmente calcificado. Por lo tanto, el estrés físico continuo estimula la deposición osteoblástica y la calcificación del hueso.

El estrés óseo también determina la forma de los huesos en determinadas circunstancias. Por ejemplo, si un hueso largo de la pierna se rompe en su centro y luego se cura en un ángulo, la tensión de compresión en el interior del ángulo provoca una mayor deposición de hueso. Se produce un aumento de la reabsorción en el lado exterior del ángulo donde el hueso no está comprimido. Después de muchos años de mayor deposición en el lado interno del hueso angulado y reabsorción en el lado externo, el hueso puede volverse casi recto, especialmente en los niños debido a la rápida remodelación del hueso a edades más tempranas.

La reparación de una fractura activa los osteoblastos. Fractura de un hueso de alguna manera activa al máximo todos los osteoblastos periósticos e intraóseos implicados en la rotura. Además, una inmensa cantidad de nuevos osteoblastos se forman casi inmediatamente a partir de *células osteoprogenitoras,* que son células madre óseas en el tejido de la superficie que recubre el hueso, llamadas *"membrana ósea ".* Por lo tanto, en poco tiempo, se desarrolla una gran protuberancia de tejido osteoblástico y nueva matriz ósea orgánica, seguida en breve por la deposición de sales de calcio, entre los dos extremos rotos del hueso. Esta área se llama *callo.*

Muchos cirujanos ortopédicos utilizan el fenómeno del estrés óseo para acelerar la curación de las fracturas. Esta aceleración se logra mediante el uso de aparatos especiales de fijación mecánica para mantener unidos los extremos del hueso roto, de modo que el paciente pueda continuar usando el hueso inmediatamente. Este uso provoca estrés en los extremos opuestos de los huesos rotos, lo que acelera la actividad osteoblástica en la rotura y, a menudo, acorta la convalecencia.

VITAMINA D

La vitamina D tiene un efecto potente para aumentar la absorción de calcio en el tracto intestinal; también tiene efectos importantes sobre la deposición ósea y la resorción ósea, como se analiza más adelante. Sin embargo, la vitamina D en sí misma no es la sustancia activa que realmente causa estos efectos. En cambio, la vitamina D debe convertirse primero a través de una sucesión de reacciones en el hígado y los riñones al producto activo final. *1,25-dihidroxicolecalciferol,* también llamado 1,25 $(OH)_2D_3$. **Figura 80-8.** muestra la sucesión de pasos que conducen a formación de esta sustancia a partir de la vitamina D.

Colecalciferol (vitamina D_3) Se forma en la piel.

Varios compuestos derivados de esteroles pertenecen a la familia de la vitamina D, y todos realizan funciones similares. Vitamina D_3 (también llamado *colecalciferol*) es el más importante de estos compuestos y se forma en la piel como resultado de la irradiación de *7-deshidrocolesterol,* una sustancia que normalmente se encuentra en la piel, por los rayos ultravioleta del sol. En consecuencia, una exposición adecuada al sol previene la deficiencia de vitamina D. Los compuestos adicionales de vitamina D que ingerimos en los alimentos son idénticos al colecalciferol que se forma en la piel, excepto por la sustitución de uno o más átomos que no afectan su función.

El colecalciferol se convierte en 25-hidroxicolecalciferol en el hígado. El primer paso en la activación del colecalciferol es convertirlo en 25-hidroxicolecalciferol, que se produce en el hígado. El proceso es limitado porque

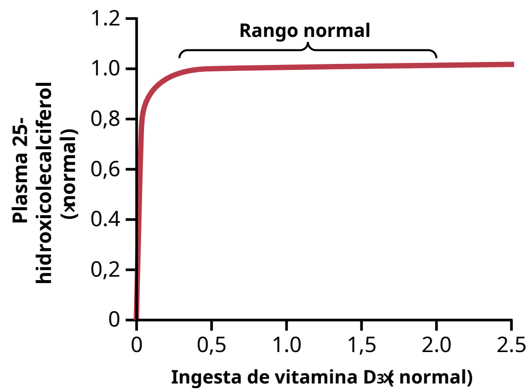


Figura 80-9. Efecto de aumentar la vitamina D_3 ingesta sobre la concentración plasmática de 25-hidroxicolecalciferol. Esta figura muestra que en los aumentos en la ingesta de vitamina D, hasta 2,5 veces lo normal, tienen poco efecto sobre la cantidad final de vitamina D activada que se forma. La deficiencia de vitamina D activada ocurre solo con niveles muy bajos de ingesta de vitamina D.

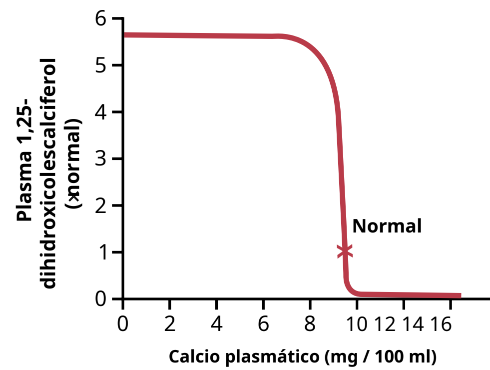


Figura 80-10. Efecto de la concentración plasmática de calcio sobre la concentración plasmática de 1,25-dihidroxicolecalciferol. Esta figura muestra que una ligera disminución de la concentración de calcio por debajo de lo normal provoca un aumento de la formación de vitamina D activada, que a su vez conduce a un aumento considerable de la absorción de calcio en el intestino.

el 25-hidroxicolecalciferol tiene un efecto inhibidor de retroalimentación sobre las reacciones de conversión. Este efecto de retroalimentación es extremadamente importante por dos razones.

Primero, el mecanismo de retroalimentación regula con precisión la concentración de 25-hidroxicolecalciferol en el plasma, un efecto que se muestra en **Figura 80-9.**. Tenga en cuenta que la ingesta de vitamina D_3 puede aumentar muchas veces y, sin embargo, la concentración de 25-hidroxicolecalciferol permanece casi normal. Este alto grado de control de retroalimentación evita Acción excesiva de la vitamina D cuando la ingesta de vitamina D_3 se modifica en una amplia gama.

En segundo lugar, esta conversión controlada de vitamina D_3 al 25-hidroxicolecalciferol conserva la vitamina D almacenada en el hígado para uso futuro. Una vez vitamina D_3 se convierte, el 25-hidroxicolecalciferol persiste en el cuerpo durante sólo unas pocas semanas, mientras que en forma de vitamina D, se puede almacenar en el hígado durante muchos meses.

Formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol en los riñones y su control por la hormona paratiroidea. **Figura 80-8.** también muestra la conversión en los túbulos proximales de los riñones de 25-hidroxicolecalciferol a *1,25-dihidroxicolecalciferol*. Esta última sustancia es, con mucho, la forma más activa de vitamina D porque los productos anteriores en el esquema de**Figura 80-8.** tienen menos de 1/1000 del efecto de la vitamina D. Por tanto, en ausencia de los riñones, la vitamina D pierde casi toda su eficacia.

Tenga en cuenta también en **Figura 80-8.** que la conversión de 25-hidroxicolecalciferol en 1,25-dihidroxicolecalciferol requiere PTH. En ausencia de PTH, casi ninguno de los Se forma 1,25-dihidroxicolecalciferol. Por tanto, la PTH ejerce una poderosa influencia en la determinación de los efectos funcionales de la vitamina D en el organismo.

La concentración de iones de calcio controla la formación ción de 1,25-dihidroxicolecalciferol. **Figura 80-10.** demuestra que la concentración plasmática de El 1,25-dihidroxicolecalciferol se ve afectado inversamente por la concentración de calcio en el plasma. Hay dos razones para este efecto. Primero, el ion calcio tiene un ligero efecto en la prevención de la conversión de 25-hidroxicolecalciferol en 1,25-dihidroxicolecalciferol. En segundo lugar, y aún más importante, como veremos más adelante en el capítulo, la tasa de secreción de PTH se suprime en gran medida cuando la concentración plasmática de iones calcio se eleva por encima de 9 a 10 mg / 100 ml. Por lo tanto, a concentraciones de calcio por debajo de este nivel, la PTH promueve la conversión de 25-hidroxicolecalciferol en 1,25-dihidroxicolecalciferol en los riñones. A concentraciones más altas de calcio, cuando se suprime la PTH, el 25-hidroxicolecalciferol se convierte en un compuesto diferente, el 24,25-dihidroxicolecalciferol, que casi no tiene efecto sobre la vitamina D.

Cuando la concentración de calcio plasmático ya es demasiado alta, la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol se deprime en gran medida. La falta de 1,25-dihidroxicolecalciferol, a su vez, disminuye la absorción de calcio de los intestinos, huesos y túbulos renales, lo que hace que la concentración de iones de calcio vuelva a su nivel normal.

ACCIONES DE LA VITAMINA D

La forma activa de vitamina D, 1,25-dihidroxicolecalciferol, tiene varios efectos sobre los intestinos, riñones y huesos que aumentan la absorción de calcio y fosfato en el líquido extracelular y contribuyen a la regulación por retroalimentación de estas sustancias.

Los receptores de vitamina D están presentes en la mayoría de las células del cuerpo y se encuentran principalmente en los núcleos de las células diana. Similar a los receptores de esteroides y hormona tiroidea, el receptor de vitamina D tiene dominios de unión a hormonas y de unión a ADN. El receptor de vitamina D forma un complejo con otro receptor intracelular, el*receptor de retinoide-X,* y este complejo se une al ADN y activa la transcripción en la mayoría de los casos. En algunos casos, sin embargo, la vitamina D suprime la transcripción. Aunque el receptor de vitamina D se une a varias formas de colecalciferol, su afinidad por el 1,25-dihidroxicolecalciferol es aproximadamente 1000 veces

el del 25-hidroxicolecalciferol, lo que explica sus potencias biológicas relativas.

Efecto "hormonal" de la vitamina D para promover la absorción intestinal de calcio. El 1,25-dihidroxicolecalciferol funciona como un tipo de "hormona" para promover la absorción intestinal de calcio principalmente aumentando, durante un período de aproximadamente 2 días, la formación de *calbindin,* a *proteína de unión al calcio,* en las células epiteliales intestinales. Esta proteína funciona en el borde en cepillo de estas células para transportar calcio al citoplasma celular. El calcio luego se mueve a través de la membrana basolateral de la célula por difusión facilitada. La tasa de absorción de calcio es directamente proporcional a la cantidad de esta proteína fijadora de calcio. Además, esta proteína permanece en las células durante varias semanas después de que el 1,25-dihidroxicolecalciferol se haya eliminado del organismo, lo que provoca un efecto prolongado sobre la absorción de calcio.

Otros efectos del 1,25-dihidroxicolecalciferol que podrían desempeñar un papel en la promoción de la absorción de calcio son la formación de (1) una adenosina trifosfatasa estimulada por calcio en el borde en cepillo de las células epiteliales y (2) una fosfatasa alcalina en las células epiteliales. Los detalles precisos de todos estos efectos no están claros.

La vitamina D promueve la absorción de fosfato por los intestinos. Aunque el fosfato generalmente se absorbe fácilmente, la vitamina D aumenta el flujo de fosfato a través del epitelio gastrointestinal. Se cree que este aumento es el resultado del efecto directo del 1,25-dihidroxicolecalciferol, pero es posible que se produzca de manera secundaria por la acción de esta hormona sobre la absorción de calcio. con el calcio a su vez actuando como un mediador de transporte para el fosfato.

La vitamina D disminuye la excreción renal de calcio y fosfato. La vitamina D también aumenta la reabsorción de calcio y fosfato por las células epiteliales de los túbulos renales, por lo que tiende a disminuir la excreción de estas sustancias en la orina. Sin embargo, este efecto es débil y probablemente no tenga mayor importancia en la regulación de la concentración de estas sustancias en el líquido extracelular.

Efecto de la vitamina D sobre el hueso y su relación con la actividad de la hormona paratiroidea. La vitamina D juega un papel importante en la reabsorción ósea y la deposición ósea. Administración de*cantidades extremas de vitamina D provocan la reabsorción de los huesos*. En ausencia de vitamina D, el efecto de la PTH en la reabsorción ósea (que se analiza en la siguiente sección) se reduce en gran medida o incluso se previene. El mecanismo de esta acción de la vitamina D no se comprende completamente, pero se cree que es el resultado del efecto del 1,25-dihidroxicolecalciferol para aumentar el transporte de calcio a través de las membranas celulares.

La vitamina D en cantidades más pequeñas promueve la calcificación ósea. Una de las formas en que promueve esta calcificación es aumentando la absorción de calcio y fosfato de los intestinos. Sin embargo, incluso en ausencia de tal aumento, mejora la mineralización del hueso. Aquí de nuevo, el mecanismo del efecto no está claro, pero probablemente también sea el resultado de la capacidad del 1,25-dihidroxicolecalciferol para provocar el transporte de iones calcio a través de las membranas celulares, pero en este caso, quizás en la dirección opuesta a través de las membranas celulares osteoblásticas u osteocíticas.

HORMONA PARATIROIDEA

La PTH proporciona un mecanismo poderoso para controlar las concentraciones extracelulares de calcio y fosfato al regular la reabsorción intestinal, la excreción renal y el intercambio entre el líquido extracelular y el hueso de estos iones. El exceso de actividad de la glándula paratiroidea provoca una rápida liberación de sales de calcio de los huesos, con la consiguiente *hipercalcemia* en el líquido extracelular; por el contrario, la hipofunción de las glándulas paratiroides causa*hipocalcemia* a menudo con tetania resultante.

Anatomía fisiológica de las glándulas paratiroides.
Normalmente, los seres humanos tienen cuatro glándulas paratiroides, que se encuentran inmediatamente detrás de la glándula tiroides, una detrás de cada uno de los polos superior e inferior de la tiroides. Cada glándula paratiroidea mide aproximadamente 6 milímetros de largo, 3 milímetros de ancho y 2 milímetros de grosor y tiene una apariencia macroscópica de grasa marrón oscura. Las glándulas paratiroides son difíciles de localizar durante las operaciones de tiroides porque a menudo se ven como un lóbulo más de la glándula tiroides. Por esta razón, antes de que se reconociera de manera generalizada la importancia de estas glándulas, la tiroidectomía total o subtotal con frecuencia también resultaba en la extirpación de las glándulas paratiroides.

La extirpación de la mitad de las glándulas paratiroides no suele causar anomalías fisiológicas importantes. La extirpación de tres de las cuatro glándulas normales causa hipoparatiroidismo transitorio, pero incluso una pequeña cantidad de tejido paratiroideo remanente suele ser capaz de hipertrofiarse para realizar satisfactoriamente la función de todas las glándulas.

La glándula paratiroidea del ser humano adulto, que se muestra en **Figura 80-11.**, contiene principalmente *células principales* y un número pequeño a moderado de *células oxifílicas,* pero las células oxifílicas están ausentes en muchos animales y en humanos jóvenes. Se cree que las células principales secretan la mayor parte, si no toda, de la PTH. La función de las células oxifílicas no es segura, pero se cree que las células son células principales modificadas o agotadas que ya no secretan hormonas.

Química de la hormona paratiroidea. PTH es la primera sin-
el tamaño de los ribosomas en forma de una preprohormona, una cadena polipeptídica de 110 aminoácidos. El retículo endoplásmico y el aparato de Golgi primero escinden esta preprohormona en una prohormona con 90 aminoácidos y luego en la propia hormona con 84 aminoácidos, y finalmente se empaqueta en gránulos secretores en el citoplasma de las células. La hormona final tiene un peso molecular de aproximadamente 9500. También se han aislado compuestos más pequeños con tan solo 34 aminoácidos adyacentes al extremo N de la molécula de las glándulas paratiroides que exhiben una actividad completa de PTH. De hecho, debido a que los riñones eliminan rápidamente toda la hormona de 84 aminoácidos en cuestión de minutos, pero no eliminan muchos de los fragmentos durante horas, una gran parte de la actividad hormonal es causada por los fragmentos.

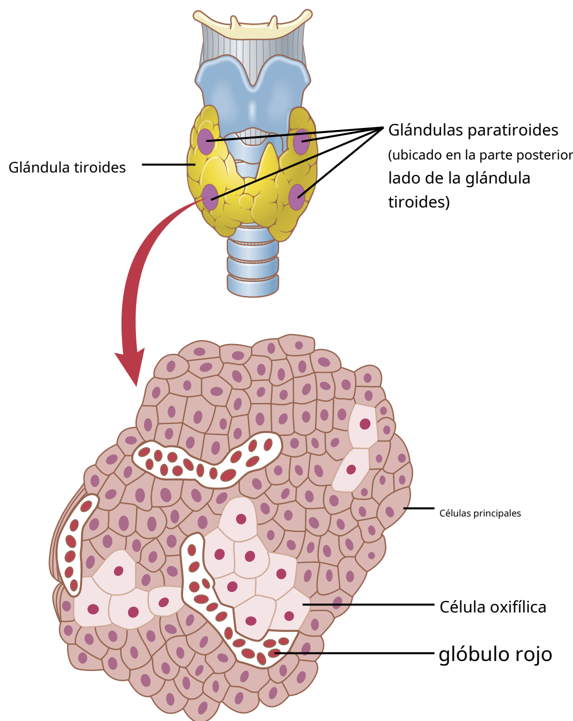


Figura 80-11. Las cuatro glándulas paratiroides se encuentran inmediatamente detrás de la glándula tiroides. Casi toda la hormona paratiroidea (PTH) es sintetizada y secretada por las células principales. La función de las células oxifílicas es incierta, pero pueden ser células principales modificadas o agotadas. que ya no segregan PTH.

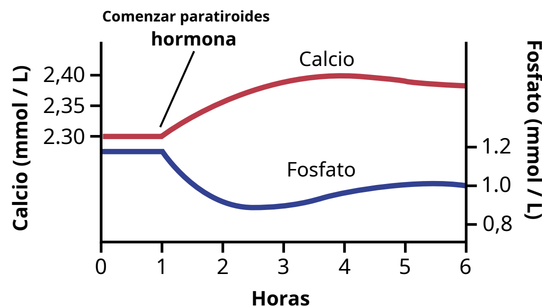


Figura 80-12. Cambios aproximados en las concentraciones de calcio y fosfato durante las primeras 5 horas de infusión de hormona paratiroidea a una velocidad moderada.

EFECTOS DE LAS HORMONAS PARATIROIDES SOBRE LAS CONCENTRACIONES DE FOSFATO Y CALCIO DE FLUIDOS EXTRACELULARES

Figura 80-12. muestra los efectos aproximados sobre las concentraciones de calcio y fosfato en sangre causados por la infusión repentina de PTH en un animal y la continuación de esta infusión durante varias horas. Tenga en cuenta que al inicio de la infusión, la concentración de iones de calcio comienza a aumentar y alcanza una meseta en aproximadamente 4 horas. Sin embargo, la concentración de fosfato disminuye más rápidamente de lo que aumenta el calcio y alcanza un nivel deprimido en 1 o 2 horas. El aumento de la concentración de calcio se debe principalmente a dos efectos: (1) un efecto de la PTH para aumentar la absorción de calcio y fosfato del hueso, y (2) un efecto rápido de PTH para disminuir la excreción de calcio por los riñones. La disminución de la concentración de fosfato es causada por un fuerte efecto de la PTH para aumentar la excreción renal de fosfato, un efecto que suele ser lo suficientemente grande como para anular el aumento de la absorción de fosfato del hueso.

La hormona paratiroidea moviliza el calcio y el fosfato del hueso

La PTH tiene dos efectos para movilizar calcio y fosfato de los huesos. Una es una fase rápida que comienza en minutos y aumenta progresivamente durante varias horas. Esta fase resulta de la activación de las células óseas ya existentes (principalmente los osteocitos) para promover la liberación de calcio y fosfato. La segunda fase es mucho más lenta y requiere varios días o incluso semanas para desarrollarse por completo; es el resultado de la proliferación de los osteoclastos, seguida de una reabsorción osteoclástica del hueso muy aumentada, no simplemente de la liberación de las sales de fosfato cálcico del hueso.

Fase rápida de movilización de calcio y fosfato del hueso: osteólisis. Cuando se inyectan grandes cantidades de PTH, la concentración de iones de calcio en la sangre comienza a aumentar en minutos, mucho antes de que se puedan desarrollar nuevas células óseas. Los estudios histológicos y fisiológicos han demostrado que la PTH provoca la eliminación de sales óseas de dos áreas del hueso: (1) de la matriz ósea en la vecindad de los osteocitos que se encuentran dentro del hueso y (2) en la vecindad de los osteoblastos a lo largo de la superficie del hueso.

Por lo general, no se piensa en los osteoblastos ni en los osteocitos que funcionan para movilizar la sal ósea, porque ambos tipos de células son de naturaleza osteoblástica y normalmente se asocian con la deposición ósea y su calcificación. Sin embargo, los osteoblastos y los osteocitos forman un sistema de células interconectadas que se extiende por todo el hueso y por todas las superficies óseas, excepto las pequeñas áreas adyacentes a los osteoclastos (ver **Figura 80-6.**). De hecho, los procesos largos y vellosos se extienden de un osteocito a otro a lo largo de la estructura ósea y también se conectan con los osteocitos y osteoblastos de superficie. Este extenso sistema se llama*sistema de membrana osteocítica,* y se cree que proporciona una membrana que separa el hueso del líquido extracelular.

Entre la membrana osteocítica y el hueso hay una pequeña cantidad de *fluido óseo.* Los experimentos sugieren que la membrana osteocítica bombea iones de calcio del líquido óseo al líquido extracelular, creando una concentración de iones de calcio en el líquido óseo de solo un tercio de la del líquido extracelular. Cuando la bomba osteocítica se activa excesivamente, la concentración de calcio en el líquido óseo desciende aún más y las sales de fosfato de calcio se liberan del hueso. Este efecto se llama *osteólisis,* y ocurre sin reabsorción de la matriz de gel y fibrosa del hueso. Cuando se inactiva la bomba, la concentración de calcio en el líquido óseo aumenta a un nivel más alto y las sales de fosfato de calcio se vuelven a depositar en la matriz.

¿Dónde encaja la PTH en esta imagen? Primero, las membranas celulares tanto de los osteoblastos como de los osteocitos tienen receptores de PTH. La PTH activa fuertemente la bomba de calcio, lo que provoca una rápida eliminación de las sales de fosfato de calcio de los cristales óseos amorfos que se encuentran cerca de las células. Se cree que la PTH estimula esta bomba aumentando la permeabilidad al calcio del lado del fluido óseo de la membrana osteocítica, permitiendo así que los iones de calcio se difundan en las células de la membrana desde el fluido óseo. Luego, la bomba de calcio en el otro lado de la membrana celular transfiere los iones de calcio el resto del camino hacia el líquido extracelular.

Fase lenta de reabsorción ósea y liberación de fosfato de calcio: activación de los osteoclastos. Un efecto mucho más conocido de la PTH y del que la evidencia es mucho más clara es su activación de los osteoclastos. Sin embargo, los osteoclastos por sí mismos no tienen receptores de membrana para la PTH. En cambio, los osteoblastos y osteocitos activados envían "señales" secundarias a los osteoclastos. Como se discutió anteriormente, una señal secundaria importante es*RANKL,* que activa los receptores en las células preosteoclastos y las transforma en osteoclastos maduros que emprenden su tarea habitual de devorar el hueso durante un período de semanas o meses.

La activación del sistema osteoclástico ocurre en dos etapas: (1) activación inmediata de los osteoclastos que ya están formados y (2) formación de nuevos osteoclastos. Varios días de exceso de PTH generalmente hacen que el sistema osteoclástico se desarrolle bien, pero puede continuar creciendo durante meses bajo la influencia de una fuerte estimulación de PTH.

Después de algunos meses de exceso de PTH, la reabsorción osteoclástica del hueso puede provocar huesos debilitados y una estimulación secundaria de los osteoblastos que intentan corregir el estado debilitado. Por lo tanto, el efecto tardío es en realidad mejorar la actividad osteoblástica y osteoclástica. Aún así, incluso en las últimas etapas, hay más reabsorción ósea que deposición ósea en presencia de un exceso continuo de PTH.

El hueso contiene cantidades tan grandes de calcio en comparación con la cantidad total en todos los fluidos extracelulares. (≈1000 veces más) que incluso cuando la PTH provoca un gran aumento de la concentración de calcio en los fluidos, es imposible discernir ningún efecto inmediato sobre los huesos. La administración prolongada o la secreción excesiva de PTH, durante un período de muchos meses o años, finalmente da como resultado una reabsorción muy evidente en todos los huesos e incluso el desarrollo de grandes cavidades llenas de grandes osteoclastos multinucleados.

La hormona paratiroidea disminuye la excreción de calcio y aumenta la excreción de fosfato por los riñones

La administración de PTH provoca una rápida pérdida de fosfato en la orina como resultado del efecto de la hormona para disminuir la reabsorción tubular proximal de iones fosfato.

La PTH también aumenta la reabsorción tubular renal de calcio al mismo tiempo que disminuye el fosfato. reabsorción (ver Capítulo 30). Además, aumenta la reabsorción de iones de magnesio e iones de hidrógeno mientras que disminuye la reabsorción de iones de sodio, potasio y aminoácidos de la misma manera que afecta al fosfato. El aumento de la reabsorción de calcio se produce principalmente en el*asa ascendente gruesa de Henle y túbulos distales.*

Si no fuera por el efecto de la PTH en los riñones para aumentar la reabsorción de calcio, la pérdida continua de calcio en la orina eventualmente agotaría tanto el líquido extracelular como los huesos de este mineral.

La hormona paratiroidea aumenta la absorción intestinal de calcio y fosfato

Llegados a este punto, conviene recordar una vez más que la PTH mejora en gran medida la absorción de calcio y fosfato en los intestinos al aumentar la formación en los riñones de 1,25-dihidroxicolecalciferol a partir de vitamina D, como se discutió anteriormente en este capítulo.

El monofosfato de adenosina cíclico media los efectos de la hormona paratiroidea. Una gran parte del efecto de la PTH en sus órganos diana está mediado por el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). *segundo mensajero* mecanismo. Pocos minutos después de la administración de PTH, la concentración de AMPc aumenta en los osteocitos, osteoclastos y otras células diana. Este cAMP, a su vez, es probablemente responsable de funciones como la secreción osteoclástica de enzimas y ácidos para provocar la resorción ósea y la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol en los riñones. Otros efectos directos de la PTH pueden funcionar independientemente del mecanismo del segundo mensajero.

CONTROL DE LA SECRECIÓN DE PARATIROIDES MEDIANTE CONCENTRACIÓN DE IONES DE CALCIO

Incluso la menor disminución de la concentración de iones calcio en el líquido extracelular hace que las glándulas paratiroides aumenten la secreción de PTH en cuestión de minutos; si persiste la disminución de la concentración de calcio, las glándulas se hipertrofiarán, a veces cinco veces o más. Por ejemplo, las glándulas paratiroides se agrandan mucho en personas con *raquitismo,* en quienes el nivel de calcio generalmente está deprimido solo en una pequeña cantidad. Estas glándulas también se agrandan mucho durante*el embarazo,* a pesar de que la disminución de la concentración de iones de calcio en el líquido extracelular de la madre es apenas mensurable, y se agrandan mucho durante *lactancia* porque el calcio se usa para la formación de la leche.

Por el contrario, las condiciones que aumentan la concentración de iones calcio por encima de lo normal provocan una disminución de la actividad y un tamaño reducido de las glándulas paratiroides. Tales condiciones incluyen (1) cantidades excesivas de calcio en la dieta, (2) aumento de vitamina D en la dieta y (3) reabsorción ósea causada por factores distintos de la PTH (p. Ej., Desuso de los huesos).

Los cambios en la concentración de iones calcio en el líquido extracelular se detectan mediante un *receptor sensible al calcio* (RSE) en

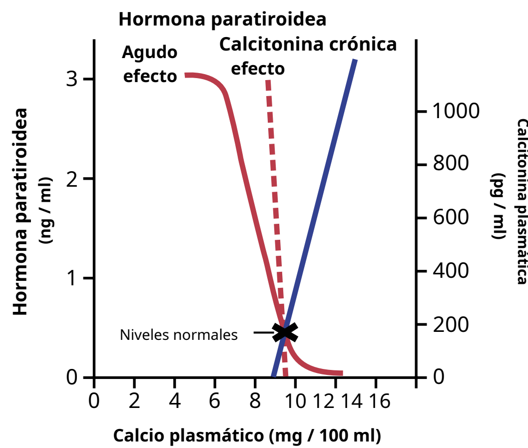


Figura 80-13. El efecto aproximado de la concentración plasmática de calcio sobre las concentraciones plasmáticas de hormona paratiroidea y calcitonina. Tenga en cuenta especialmente que los cambios a largo plazo en la concentración de calcio de solo unos pocos puntos porcentuales pueden causar un cambio de hasta el 100% en la concentración de la hormona paratiroidea.

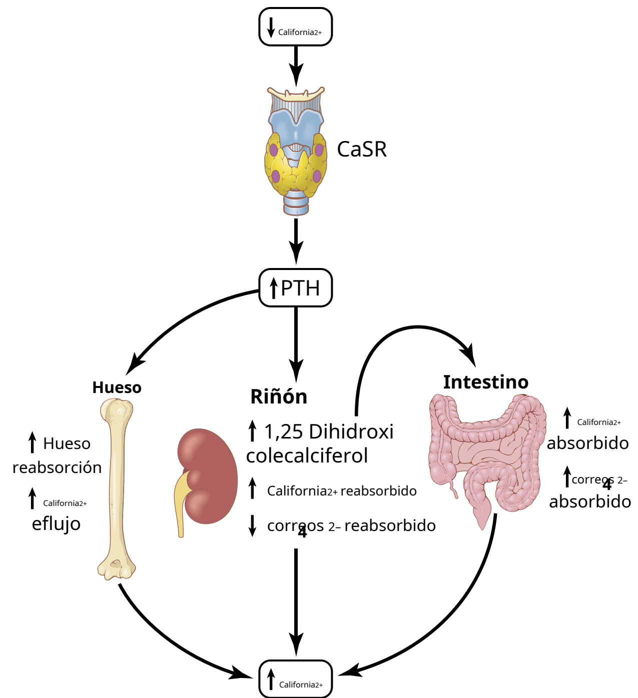


Figura 80-14. Resumen de los efectos de la hormona paratiroidea (PTH) sobre los huesos, los riñones y el intestino en respuesta a la disminución de la concentración de iones de calcio en el líquido extracelular. CaSR, receptor sensible al calcio.

membranas de células paratiroideas. El receptor sensible al calcio es un receptor acoplado a proteína G que, cuando es estimulado por iones calcio, activa la fosfolipasa C y aumenta la formación intracelular de inositol 1,4,5-trifosfato y diacilglicerol. Esta actividad estimula la liberación de calcio de las reservas intracelulares que, a su vez, *disminuye* Secreción de PTH. Por el contrario, la disminución de la concentración de iones calcio en el líquido extracelular inhibe estas vías y estimula la secreción de PTH. Este proceso contrasta con el de muchos tejidos endocrinos en los que se estimula la secreción de hormonas cuando se activan estas vías.

Figura 80-13. muestra la relación aproximada entre la concentración plasmática de calcio y la concentración plasmática de PTH. La curva roja sólida muestra el efecto agudo cuando se cambia la concentración de calcio durante un período de unas pocas horas e ilustra que incluso pequeñas disminuciones en la concentración de calcio con respecto al valor normal pueden duplicar o triplicar la PTH plasmática. El efecto crónico aproximado cuando la concentración de iones de calcio cambia durante un período de muchas semanas, lo que da tiempo a que las glándulas se hipertrofien en gran medida, se muestra mediante la línea roja discontinua, que demuestra que una disminución de solo una fracción de miligramo por decilitro en plasma La concentración de calcio puede duplicar la secreción de PTH. Esta es la base del sistema de retroalimentación extremadamente potente del cuerpo para el control a largo plazo de la concentración de iones de calcio en plasma.

RESUMEN DE LOS EFECTOS DE LA HORMONA PARATIROIDEA

Figura 80-14. resume los efectos principales del aumento de la secreción de PTH en respuesta a la disminución de la concentración de iones calcio en el líquido extracelular: (1) la PTH estimula la resorción ósea, provocando la liberación de calcio en el líquido extracelular; (2) La PTH aumenta la reabsorción de calcio y disminuye la reabsorción de fosfato por los túbulos renales, lo que conduce a una disminución de la excreción de calcio y aumento de la excreción de fosfato; y (3) la PTH es necesaria para la conversión de 25-hidroxicolecalciferol en 1,25-dihidroxicolecalciferol, que, a su vez, aumenta la absorción de calcio por los intestinos. Estas acciones juntas proporcionan un medio poderoso para regular la concentración de calcio en el líquido extracelular.

CALCITONINA

La calcitonina, una hormona peptídica secretada por la glándula tiroides, tiende a *disminución* concentración plasmática de calcio y, en general, tiene efectos opuestos a los de la PTH. Sin embargo, el papel cuantitativo de la calcitonina en los seres humanos es mucho menor que el de la PTH en la regulación de la concentración de iones calcio.

La síntesis y secreción de calcitonina ocurren en el *células parafoliculares,* o *Células C,* que se encuentra en el líquido intersticial entre los folículos de la glándula tiroides. Estas células constituyen solo alrededor del 0,1% de la glándula tiroides humana y son los restos de la *glándulas ultimobranquiales* de peces, anfibios, reptiles y aves. La calcitonina es un péptido de 32 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 3400.

El aumento de la concentración de calcio en plasma estimula la secreción de calcitonina. El estímulo principal para la secreción de calcitonina es el aumento de la concentración de iones calcio en el líquido extracelular. Por el contrario, la secreción de PTH es estimulada por la disminución de la concentración de calcio.

En animales jóvenes, pero mucho menos en animales más viejos e inhumanos, un aumento en la concentración de calcio plasmático de

aproximadamente el 10% provoca un aumento inmediato del doble o más en la tasa de secreción de calcitonina, que se muestra con la línea azul en **Figura 80-13.**. Este aumento proporciona un segundo mecanismo de retroalimentación hormonal para controlar la concentración plasmática de iones calcio, pero es relativamente débil y funciona de manera opuesta a la del sistema PTH.

La calcitonina disminuye la concentración plasmática de calcio. En algunos animales jóvenes, la calcitonina disminuye rápidamente la concentración de iones calcio en sangre, comenzando minutos después de la inyección de calcitonina, al menos de dos maneras.

1. El efecto inmediato es disminuir las actividades de absorción de los osteoclastos y posiblemente el efecto osteolítico de la membrana osteocítica en todo el hueso, cambiando así el equilibrio a favor de la deposición de calcio en las sales de calcio óseas intercambiables. Este efecto es especialmente significativo en animales jóvenes debido al rápido intercambio de calcio absorbido y depositado.
2. El segundo y más prolongado efecto de la calcitonina es disminuir la formación de nuevos osteoclastos. Además, debido a que la resorción osteoclástica del hueso conduce de forma secundaria a la actividad osteoblástica, la disminución del número de osteoclastos va seguida de la disminución del número de osteoblastos. Por lo tanto, durante un período prolongado, el resultado neto es una actividad osteoclástica y osteoblástica reducida y, en consecuencia, un efecto poco prolongado sobre la concentración plasmática de iones calcio. Es decir, el efecto sobre el calcio plasmático es principalmente transitorio, con una duración de unas pocas horas a unos pocos días como máximo.

La calcitonina también tiene efectos menores sobre la manipulación del calcio en los túbulos renales y los intestinos. Nuevamente, los efectos son opuestos a los de la PTH, pero parecen tener tan poca importancia que rara vez se consideran.

La calcitonina tiene un efecto débil sobre la concentración de calcio plasmático en humanos adultos. La razón del débil efecto de la calcitonina sobre el calcio plasmático es doble. En primer lugar, cualquier reducción inicial de la concentración de iones calcio causada por la calcitonina conduce en cuestión de horas a una potente estimulación de la secreción de PTH, que casi anula el efecto de la calcitonina. Cuando se extirpa la glándula tiroides y ya no se secreta calcitonina, la concentración de iones de calcio en sangre a largo plazo no se altera de forma apreciable, lo que demuestra una vez más el efecto predominante del sistema de control de la PTH.

En segundo lugar, en el ser humano adulto, las velocidades diarias de absorción y deposición de calcio son pequeñas, e incluso después de que la calcitonina ralentice la velocidad de absorción, esto todavía tiene sólo un pequeño efecto sobre la concentración plasmática de iones calcio. El efecto de la calcitonina en los niños es mucho mayor porque la remodelación ósea ocurre rápidamente en los niños, con una absorción y deposición de calcio de hasta 5 gramos o más por día, lo que equivale a 5 a 10 veces el calcio total en todo el líquido extracelular. Además, en determinadas enfermedades de los huesos, como *Enfermedad de Paget*, en la que la actividad osteoclástica se acelera enormemente, la calcitonina tiene un efecto mucho más potente de reducción de la absorción de calcio.

RESUMEN DEL CONTROL DE LA CONCENTRACIÓN DE IONES CALCIO

A veces, la cantidad de calcio absorbido o perdido de los fluidos corporales es de hasta 0,3 gramos en 1 hora. Por ejemplo, en los casos de diarrea, se pueden secretar varios gramos de calcio en los jugos intestinales, pasar al tracto intestinal y perderse en las heces todos los días.

Por el contrario, después de la ingestión de grandes cantidades de calcio, especialmente cuando también hay un exceso de actividad de la vitamina D, una persona puede absorber hasta 0,3 gramos en 1 hora. Esta cifra se compara con un *cantidad total de calcio en todo el líquido extracelular de aproximadamente 1 gramo.* La adición o sustracción de 0,3 gramos a o de una cantidad tan pequeña de calcio en el líquido extracelular causaría una hipercalcemia o hipocalcemia grave. Sin embargo, existe una primera línea de defensa para evitar que esto ocurra incluso antes de que los sistemas de retroalimentación hormonal paratiroidea y calcitonina tengan la oportunidad de actuar.

Función amortiguadora del calcio intercambiable en los huesos: la primera línea de defensa. Las sales de calcio intercambiables en los huesos, discutidas anteriormente en este capítulo, son compuestos de fosfato de calcio amorfos, probablemente Hábilmente principalmente $CaHPO_4$ o algún compuesto similar débilmente unido al hueso y en equilibrio reversible con el iones calcio y fosfato en el líquido extracelular.

La cantidad de estas sales que está disponible para el intercambio es aproximadamente del 0,5% al 1% de las sales de calcio totales del hueso, que es un total de 5 a 10 gramos de calcio. Debido a la facilidad de depósito de estas sales intercambiables y su facilidad de resolubilidad, un aumento en las concentraciones de iones de calcio y fosfato en el líquido extracelular por encima de lo normal provoca el depósito inmediato de sal intercambiable. Por el contrario, una disminución de estas concentraciones provoca la absorción inmediata de sal intercambiable. Esta reacción es rápida porque los cristales amorfos del hueso son extremadamente pequeños y su área de superficie total expuesta a los fluidos del hueso es grande, tal vez un acre o más.

Además, aproximadamente el 5% de toda la sangre fluye a través de los huesos cada minuto, es decir, aproximadamente el 1% de todo el líquido extracelular cada minuto. Por lo tanto, esta función amortiguadora de los huesos elimina aproximadamente la mitad del exceso de calcio que aparece en el líquido extracelular en aproximadamente 70 minutos.

Además de la función de amortiguación de los huesos, la *mitocondrias* de muchos de los tejidos del cuerpo, especialmente del hígado y el intestino, contienen una cantidad significativa de calcio intercambiable (≈10 gramos en todo el cuerpo) que proporciona un sistema de amortiguación adicional para ayudar a mantener la constancia de la concentración de iones de calcio en el líquido extracelular.

Control hormonal de la concentración de iones de calcio: la segunda línea de defensa. Al mismo tiempo que el mecanismo de calcio intercambiable en los huesos está "amortiguando" el calcio en el líquido extracelular, tanto la paratiroides

y los sistemas hormonales de la calcitonina están comenzando a actuar. Dentro de los 3 a 5 minutos posteriores a un aumento agudo de la concentración de iones calcio, la tasa de secreción de PTH disminuye. Como ya se explicó, esto pone en juego múltiples mecanismos para reducir la concentración de iones de calcio a la normalidad.

Al mismo tiempo que disminuye la PTH, aumenta la calcitonina. En los animales jóvenes y posiblemente en los niños pequeños (pero probablemente en menor medida en los adultos), la calcitonina provoca una rápida deposición de calcio en los huesos y quizás en algunas células de otros tejidos. Por lo tanto, en animales muy jóvenes, el exceso de calcitonina puede hacer que una alta concentración de iones de calcio vuelva a la normalidad, quizás considerablemente más rápidamente de lo que se puede lograr mediante el mecanismo de tampón de calcio intercambiable solo.

En el exceso de calcio prolongado o en la deficiencia prolongada de calcio, solo el mecanismo de la PTH parece ser realmente importante para mantener una concentración plasmática normal de iones de calcio. Cuando una persona tiene una deficiencia continua de calcio en la dieta, la PTH a menudo puede estimular la absorción de calcio en los huesos. para mantener una concentración plasmática de iones de calcio normal durante 1 año o más, pero eventualmente, incluso los huesos se quedarán sin calcio. Por tanto, en efecto, los huesos son un gran reservorio amortiguador de calcio que puede ser manipulado por la PTH. Sin embargo, cuando el depósito óseo se queda sin calcio o, alternativamente, se satura con calcio, el control a largo plazo de la concentración de iones de calcio extracelular reside casi por completo en las funciones de la PTH y la vitamina D en el control de la absorción de calcio en el intestino y el calcio. excreción en la orina.

Fisiopatología de la hormona paratiroidea, la vitamina D y la enfermedad ósea

Hipoparatiroidismo

Cuando las glándulas paratiroideas no secretan suficiente PTH, la reabsorción osteocítica de calcio intercambiable disminuye y los osteoclastos se vuelven casi totalmente inactivos. Como resultado, la liberación de calcio de los huesos está tan deprimida que el nivel de calcio en los fluidos corporales disminuye. Sin embargo, debido a que el calcio y los fosfatos no se liberan del hueso, el hueso generalmente permanece fuerte.

Cuando las glándulas paratiroides se extirpan repentinamente, el nivel de calcio en la sangre cae de lo normal de 9,4 mg / dl a 6 a 7 mg / dl en 2 a 3 días y la concentración de fosfato en sangre puede duplicarse. Cuando se alcanza este nivel bajo de calcio, se desarrollan los signos habituales de tetania. Entre los músculos del cuerpo especialmente sensibles al espasmo tetánico se encuentran los músculos laríngeos. El espasmo de estos músculos obstruye la respiración, que es la causa habitual de muerte en personas con tetania, a menos que se proporcione el tratamiento adecuado.

Tratamiento del hipoparatiroidismo con PTH y Vitamina D. La PTH se usa ocasionalmente para tratar el hipoparatiroidismo. Sin embargo, el hipoparatiroidismo no suele tratarse con PTH porque esta hormona es cara, su efecto dura como máximo unas pocas horas y la tendencia del organismo a desarrollar anticuerpos contra ella la hace cada vez menos eficaz.

En la mayoría de los pacientes con hipoparatiroidismo, la administración de cantidades extremadamente grandes de vitamina D, junto con la ingesta de 1 a 2 gramos de calcio, mantiene la concentración de iones calcio en un rango normal. A veces, puede ser necesario administrar 1,25-dihidroxicolecalciferol en lugar de la forma no activada de vitamina D debido a su acción mucho más potente y mucho más rápida. Sin embargo, la administración de 1,25-dihidroxicolecalciferol también puede causar efectos no deseados porque a veces es difícil prevenir la hiperactividad con esta forma activada de vitamina D.

Hiperparatiroidismo primario

En el hiperparatiroidismo primario, una anomalía de las glándulas paratiroides provoca una secreción excesiva e inapropiada de PTH. La causa del hiperparatiroidismo primario suele ser un tumor de una de las glándulas paratiroideas; tales tumores ocurren con mucha más frecuencia en mujeres que en hombres o niños, principalmente porque el embarazo y la lactancia estimulan las glándulas paratiroides y, por lo tanto, predisponen al desarrollo de dicho tumor.

El hiperparatiroidismo causa una actividad osteoclástica extrema en los huesos, lo que eleva la concentración de iones calcio en el líquido extracelular mientras que por lo general reduce la concentración de iones fosfato debido al aumento de la excreción renal de fosfato.

Enfermedad ósea en el hiperparatiroidismo. En personas con hiperparatiroidismo leve, se puede depositar hueso nuevo con la suficiente rapidez para compensar el aumento de la resorción osteoclástica del hueso. Sin embargo, en el hiperparatiroidismo severo, la absorción osteoclástica pronto supera con creces la deposición osteoblástica y el hueso puede consumirse casi por completo. De hecho, una fractura de hueso es a menudo la razón por la que una persona con hiperparatiroidismo busca atención médica. Las radiografías del hueso suelen mostrar una descalcificación extensa y, en ocasiones, grandes áreas quísticas perforadas del hueso que están llenas de osteoclastos en forma de los llamados "tumores" de osteoclastos de células gigantes. Las fracturas múltiples de los huesos debilitados pueden ser el resultado de un traumatismo leve, especialmente cuando se desarrollan quistes. La enfermedad quística del hueso del hiperparatiroidismo se llama*osteítis fibrosa quística.*

La actividad osteoblástica en los huesos también aumenta enormemente en un vano intento de formar suficiente hueso nuevo para compensar el hueso viejo absorbido por la actividad osteoclástica. Cuando los osteoblastos se activan, secretan grandes cantidades de*fosfatasa alcalina.* Por lo tanto, uno de los hallazgos diagnósticos importantes en el hiperparatiroidismo es un nivel alto de fosfatasa alcalina en plasma.

Efectos de la hipercalcemia en el hiperparatiroidismo. Hy-el perparatiroidismo a veces puede hacer que el nivel de calcio plasmático se eleve a 12 a 15 mg / dl y, en raras ocasiones, incluso más alto. Los efectos de estos niveles elevados de calcio, como se detalló anteriormente en el capítulo, son depresión de los sistemas nerviosos central y periférico, debilidad muscular, estreñimiento, dolor abdominal, úlcera péptica, falta de apetito y relajación deprimida del corazón durante la diástole.

Intoxicación paratiroidea y calcificación metastásica. Cuando, en raras ocasiones, se secretan cantidades extremas de PTH, el nivel de calcio en los fluidos corporales se eleva rápidamente a valores altos. Incluso la concentración de fosfato en el líquido extracelular a menudo aumenta notablemente en lugar de disminuir, como suele ser el caso, probablemente porque los riñones no pueden excretar.

todo el fosfato se absorbe del hueso con la suficiente rapidez. Por lo tanto, el calcio y el fosfato de los fluidos corporales se vuelven muy sobresaturados y el fosfato de calcio
fato ($CaHPO_4$) Los cristales comienzan a depositarse en los alvéolos de los pulmones, los túbulos de los riñones, la glándula tiroides, la área productora de ácido de la mucosa del estómago y las paredes de las arterias en todo el cuerpo. Esta extensa *metastásico* la deposición de fosfato de calcio puede desarrollarse en unos pocos días.

Por lo general, el nivel de calcio en la sangre debe elevarse por encima de 17 mg / dl antes de que haya peligro de intoxicación paratiroidea, pero una vez que dicha elevación se desarrolla junto con la elevación simultánea de fosfato, la muerte puede ocurrir en solo unos pocos días.

Formación de cálculos renales en hiperparatiroidismo. La mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo leve muestran pocos signos de enfermedad ósea y pocas anomalías generales como resultado de niveles elevados de calcio, pero tienen una tendencia extrema a formar cálculos renales. La razón de esta tendencia es que el exceso de calcio y fosfato absorbido de los intestinos o movilizado de los huesos en el hiperparatiroidismo debe eventualmente ser excretado por los riñones, provocando un aumento proporcional de las concentraciones de estas sustancias en la orina. Como resultado, los cristales de fosfato de calcio tienden a precipitarse en el riñón, formando cálculos de fosfato de calcio. Además, los cálculos de oxalato de calcio se desarrollan porque incluso los niveles normales de oxalato provocan precipitación de calcio a niveles altos de calcio.

Debido a que la solubilidad de la mayoría de los cálculos renales es leve en medios alcalinos, la tendencia a la formación de cálculos renales es considerablemente mayor en la orina alcalina que en la orina ácida. Por esta razón, las dietas acidóticas y los fármacos ácidos se utilizan con frecuencia para tratar los cálculos renales.

Hiperparatiroidismo secundario

En el hiperparatiroidismo secundario, se producen niveles elevados de PTH como compensación de *hipocalcemia* más que como una anomalía primaria de las glándulas paratiroides. Por el contrario, el hiperparatiroidismo primario se asocia con hipercalcemia.

El hiperparatiroidismo secundario puede deberse a una deficiencia de vitamina D o una enfermedad renal crónica en la que los riñones dañados no pueden producir cantidades suficientes de la forma activa de vitamina D, 1,25-dihidroxicolecalciferol. Como se analiza con más detalle en la siguiente sección, la deficiencia de vitamina D conduce a*osteomalacia* (Mineralización inadecuada de los huesos) y niveles elevados de PTH provocan la absorción de los huesos.

Raquitismo causado por deficiencia de vitamina D

El raquitismo ocurre principalmente en niños. Es el resultado de una deficiencia de calcio o fosfato en el líquido extracelular, generalmente causada por la falta de vitamina D. Si el niño está adecuadamente expuesto a la luz solar, el 7-dehidrocolesterol de la piel se activa por los rayos ultravioleta y forma vitamina. D_3, que previene el raquitismo al promover la absorción de calcio y fosfato de los intestinos, como se discutió anteriormente en Este capítulo.

Los niños que permanecen en el interior durante el invierno en general no reciben cantidades adecuadas de vitamina D sin algún suplemento en la dieta. El raquitismo tiende a ocurrir especialmente en los meses de primavera porque la vitamina D formada durante el verano anterior se almacena en el hígado y está disponible para su uso durante los primeros meses de invierno. Además, la movilización de calcio y fosfato de los huesos puede prevenir los signos clínicos de raquitismo durante los primeros meses de deficiencia de vitamina D.

Concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato de pliegue en raquitismo. La concentración plasmática de calcio en el raquitismo está sólo ligeramente deprimida, pero el nivel de fosfato está muy deprimido. Este fenómeno ocurre porque las glándulas paratiroides evitan que el nivel de calcio caiga al promover la reabsorción ósea cada vez que el nivel de calcio comienza a bajar. Sin embargo, no existe un buen sistema regulador para prevenir la caída del nivel de fosfato, y el aumento de la actividad paratiroidea en realidad aumenta la excreción de fosfatos en la orina.

El raquitismo debilita los huesos. Durante casos prolongados de raquitismo, el marcado aumento compensatorio de la secreción de PTH provoca una resorción ósea osteoclástica extrema. Esto, a su vez, hace que el hueso se debilite progresivamente e impone una marcada tensión física sobre el hueso, lo que también produce una rápida actividad osteoblástica. Los osteoblastos depositan grandes cantidades de osteoide, que no se calcifica debido a la insuficiencia de iones de calcio y fosfato. En consecuencia, el osteoide débil, no calcificado y recién formado ocupa gradualmente el lugar del hueso más viejo que se está reabsorbiendo.

Tetania en el raquitismo. En las primeras etapas del raquitismo, la tetania casi nunca ocurre porque las glándulas paratiroides estimulan continuamente la resorción osteoclástica del hueso y, por lo tanto, mantienen un nivel casi normal de calcio en el líquido extracelular. Sin embargo, cuando los huesos finalmente se agotan de calcio, la concentración de calcio puede caer rápidamente. A medida que el nivel de calcio en sangre desciende por debajo de 7 mg / dl, se desarrollan los signos habituales de tetania y el niño puede morir de espasmo respiratorio tetánico a menos que se administre calcio por vía intravenosa, lo que alivia la tetania inmediatamente.

Tratamiento del raquitismo. El tratamiento del raquitismo implica el suministro adecuado de calcio y fosfato en la dieta y, igualmente importante, la administración de grandes cantidades de vitamina. D. Si no se administra vitamina D, el intestino absorbe poco calcio y fosfato.

Osteomalacia: "Raquitismo en adultos". Los adultos rara vez tienen grave *dietético* deficiencia de vitamina D o calcio porque no se necesitan grandes cantidades de calcio para el crecimiento óseo, como es el caso de los niños. Sin embargo, ocasionalmente se producen deficiencias graves tanto de vitamina D como de calcio como resultado de*esteatorrea* (incapacidad para absorber grasa), porque la vitamina D es liposoluble y el calcio tiende a formar jabones insolubles con grasa; en consecuencia, en la esteatorrea, la vitamina D y el calcio tienden a pasar a las heces. En estas condiciones, un adulto ocasionalmente tiene una absorción de calcio y fosfato tan pobre que puede ocurrir raquitismo. El raquitismo en adultos casi nunca pasa a la etapa de tetania, pero a menudo es una causa de discapacidad ósea grave.

Osteomalacia y raquitismo causados por enfermedad renal. El “raquitismo renal” es un tipo de osteomalacia que resulta de un daño renal prolongado. La causa de esta afección es principalmente la falta de formación de los riñones dañados. 1,25-dihidroxicolecalciferol, la forma activa de vitamina D. En pacientes cuyos riñones han sido extirpados o destruidos y que están siendo tratados con hemodiálisis, el problema del raquitismo renal puede ser grave.

Otro tipo de enfermedad renal que provoca raquitismo y osteomalacia es *hipofosfatemia congénita,* resultante de la reabsorción congénitamente reducida de fosfatos por los túbulos renales. Este tipo de raquitismo debe tratarse con compuestos de fosfato en lugar de calcio y vitamina D, y se llama*raquitismo resistente a la vitamina D*.

Osteoporosis: disminución de la matriz ósea

La osteoporosis es la más común de todas las enfermedades óseas en adultos, especialmente en la vejez. Es diferente de la osteomalacia y el raquitismo porque es el resultado de una matriz ósea orgánica disminuida y no de una calcificación ósea deficiente. En personas con osteoporosis, la actividad osteoblástica en el hueso suele ser menor de lo normal y, en consecuencia, la tasa de depósito de osteoide óseo está deprimida. Sin embargo, en ocasiones, como en el hiperparatiroidismo, la causa de la disminución del hueso es el exceso de actividad osteoclástica.

Las muchas causas comunes de osteoporosis son las siguientes: (1) *falta de estrés físico en los huesos* por inactividad; (2)*desnutrición* en la medida en que no se pueda formar suficiente matriz proteica; (3) *falta de vitamina C,* que es necesaria para la secreción de sustancias intercelulares por todas las células, incluida la formación de osteoide por los osteoblastos; (4)*falta posmenopáusica de secreción de estrógenos* porque los estrógenos disminuyen el número y la actividad de los osteoclastos; (5)*vejez,* en el que la hormona del crecimiento y otros factores de crecimiento disminuyen considerablemente, además del hecho de que muchas de las funciones anabólicas de las proteínas también se deterioran con la edad, por lo que la matriz ósea no puede depositarse adecuadamente; y (6)*síndrome de Cushing*, debido a que cantidades masivas de glucocorticoides secretadas en esta enfermedad provocan una disminución de la deposición de proteínas en todo el cuerpo y un aumento del catabolismo de proteínas y tienen el efecto específico de deprimir la actividad osteoblástica. Por tanto, muchas enfermedades por deficiencia del metabolismo proteico pueden provocar osteoporosis.

FISIOLOGIA DE LOS DIENTES

Los dientes cortan, trituran y mezclan la comida que se come. Para realizar estas funciones, las mandíbulas tienen músculos poderosos capaces de proporcionar una fuerza oclusiva entre los dientes frontales de 50 a 100 libras y para los dientes de la mandíbula, de 150 a 200 libras. Además, los dientes superiores e inferiores están provistos de proyecciones y facetas que se interdigitan, por lo que la dentadura superior encaja con la inferior. Este accesorio se llama*oclusión,* y permite atrapar y moler incluso pequeñas partículas de comida entre las superficies de los dientes.

FUNCIÓN DE LAS DIFERENTES PARTES DE LOS DIENTES

Figura 80-15. muestra una sección sagital de un diente, demostrando sus principales partes funcionales: la *esmalte, dentina, cemento,* y *pulpa.* El diente también se puede dividir en *corona,* que es la porción que sobresale de la encía hacia la boca, y la *raíz,* que es la porción dentro de la cavidad ósea de la mandíbula. El collar entre el corona y la raíz donde el diente está rodeado por la encía se llama *cuello.*

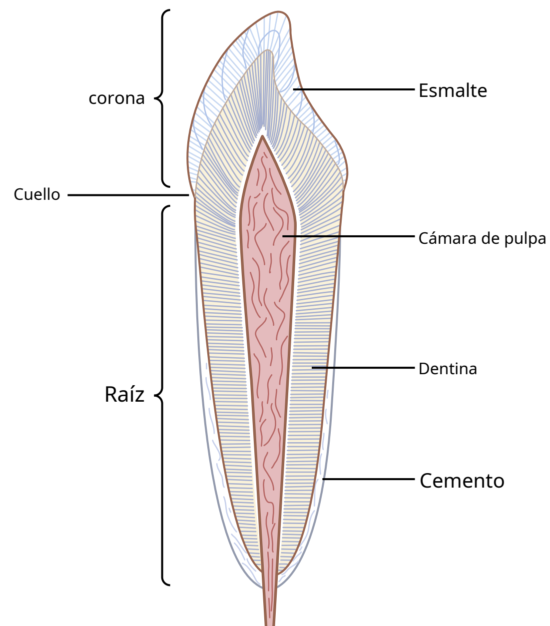


Figura 80-15. Las partes funcionales de un diente.

Esmalte. La superficie externa del diente está cubierta por una capa de esmalte que se forma antes de la erupción del diente por células epiteliales especiales llamadas *ameloblastos.* Una vez que el diente ha salido, no se forma más esmalte. El esmalte está compuesto de cristales grandes y densos de hidroxiapatita con carbonato adsorbido, magnesio, sodio, potasio y otros iones incrustados en una fina malla de fibras proteicas fuertes y casi insolubles que son similares en características físicas (pero no químicamente idénticas) a la queratina. de cabello.

La estructura cristalina de las sales hace que el esmalte sea extremadamente duro, mucho más duro que la dentina. Además, la malla de fibra proteica especial, aunque constituye solo alrededor del 1% de la masa del esmalte, hace que el esmalte sea resistente a los ácidos, enzimas y otros agentes corrosivos porque esta proteína es una de las proteínas más insolubles y resistentes que se conocen.

Dentina. El cuerpo principal del diente está compuesto de dentina, que tiene una estructura ósea fuerte. La dentina está formada principalmente por cristales de hidroxiapatita similares a los del hueso pero mucho más densos. Estos cristales están incrustados en una sólida red de fibras de colágeno. Por tanto, los componentes principales de la dentina son muy parecidos a los del hueso. La principal diferencia es su organización histológica porque la dentina no contiene osteoblastos, osteocitos, osteoclastos ni espacios para vasos sanguíneos o nervios. En cambio, es depositado y nutrido por una capa de células llamada *odontoblastos,* que recubren su superficie interior a lo largo de la pared de la cavidad pulpar.

Las sales de calcio en la dentina la hacen extremadamente resistente a las fuerzas de compresión y las fibras de colágeno la hacen

fuerte y resistente a las fuerzas de tensión que pueden resultar cuando los dientes son golpeados por objetos sólidos.

Cemento. El cemento es una sustancia ósea secretada por las células del *membrana periodontal,* que recubre la cavidad del diente. Muchas fibras de colágeno pasan directamente desde el hueso de la mandíbula, a través de la membrana periodontal y luego al cemento. Estas fibras de colágeno y el cemento mantienen el diente en su lugar. Cuando los dientes están expuestos a una tensión excesiva, la capa de cemento se vuelve más gruesa y más fuerte. Además, aumenta de grosor y fuerza con la edad, lo que hace que los dientes se asienten más firmemente en las mandíbulas en la edad adulta y más tarde.

Pulpa. La cavidad pulpar de cada diente se rellena con *pulpa,* que está compuesto por tejido conectivo con abundante suministro de fibras nerviosas, vasos sanguíneos y linfáticos. Las células que recubren la superficie de la cavidad pulpar son los odontoblastos, que durante los años de formación del diente depositan la dentina pero al mismo tiempo invaden cada vez más la cavidad pulpar, haciéndola más pequeña. En la edad adulta, la dentina deja de crecer y la cavidad pulpar permanece esencialmente de tamaño constante. Sin embargo, los odontoblastos siguen siendo viables y envían proyecciones a pequeños*túbulos dentinarios*
que penetran hasta la dentina; son importantes para el intercambio de calcio, fosfato y otros minerales con la dentina.

Dentición. Los seres humanos y la mayoría de los demás mamíferos desarrollan dos juegos de dientes durante su vida. Los primeros dientes se llaman *dientes deciduos,* o *dientes de leche,* y son 20 en humanos. Estallan entre el séptimo mes y el segundo año de vida, y duran hasta el sexto al decimotercer año. Después de que se pierde cada diente temporal, un diente permanente lo reemplaza y aparecen de 8 a 12 molares adicionales en la parte posterior de los maxilares, lo que hace que el número total de dientes permanentes sea de 28 a 32, dependiendo de si los cuatro*muelas del juicio* finalmente aparecen, lo que no ocurre en todos.

Formación de los dientes. **Figura 80-16.** muestra la formación y erupción de los dientes. **Figura 80-16.***A* muestra invaginación del epitelio oral en el *lámina dental,* que es seguido por el desarrollo de un órgano productor de dientes. Las células epiteliales de arriba forman ameloblastos, que forman el esmalte en la parte exterior del diente. Las células epiteliales de abajo invaginan hacia arriba en el medio del diente para formar la cavidad pulpar y los odontoblastos que secretan dentina. Así, el esmalte se forma en el exterior del diente y la dentina se forma en el interior, dando lugar a un diente temprano, como se muestra en**Figura 80-16.***B*.

Erupción de dientes. Durante la primera infancia, los dientes comienzan a sobresalir del hueso a través del epitelio oral hacia la boca. Se desconoce la causa de la "erupción", aunque la explicación más probable es que el crecimiento de la raíz del diente y el hueso debajo del diente empuja progresivamente el diente hacia adelante.

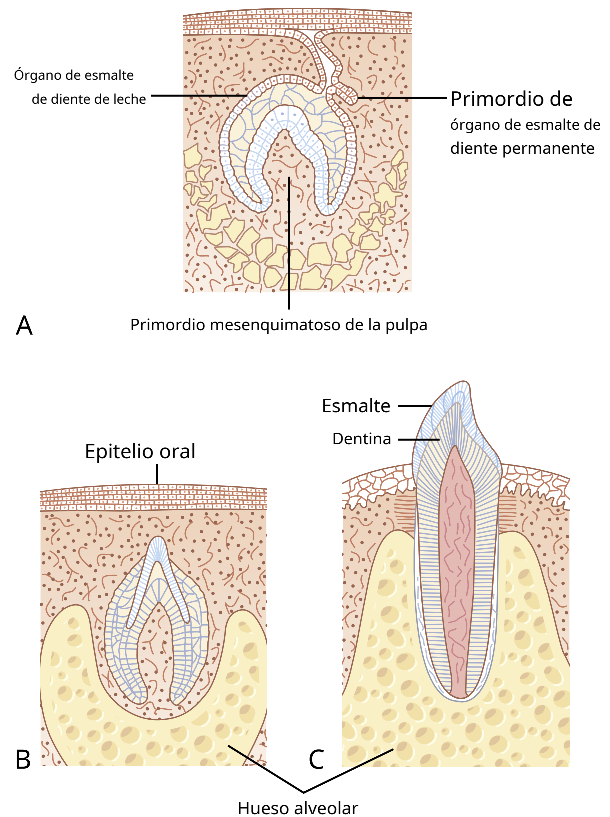


Figura 80-16. A, órgano dentario primordial. B, Diente en desarrollo. C, Diente en erupción.

Desarrollo de los dientes permanentes. Durante la vida embrionaria, también se desarrolla un órgano formador de dientes en la lámina dental más profunda para cada diente permanente que se formará después de que desaparezcan los dientes temporales. Estos órganos productores de dientes forman lentamente los dientes permanentes durante los primeros 6 a 20 años de vida. Cuando cada diente permanente está completamente formado, al igual que el diente temporal, empuja hacia afuera a través del hueso. Al hacerlo, erosiona la raíz del diente temporal y, finalmente, hace que se afloje y se caiga. Poco después, el diente permanente erupciona para tomar el lugar del original.

Los factores metabólicos influyen en el desarrollo de los dientes. La tasa de desarrollo y la velocidad de erupción de los dientes pueden acelerarse mediante hormonas tiroideas y de crecimiento. Además, la deposición de sales en los dientes en formación temprana se ve afectada considerablemente por varios factores del metabolismo, como la disponibilidad de calcio y fosfato en la dieta, la cantidad de vitamina D presente y la tasa de secreción de PTH. Cuando todos estos factores son normales, la dentina y el esmalte estarán correspondientemente sanos, pero cuando son deficientes, la calcificación de los dientes también puede ser defectuosa y los dientes serán anormales durante toda la vida.

Intercambio de minerales en los dientes. Las sales de los dientes, como las de los huesos, están compuestas de hidroxiapatita con carbonatos adsorbidos y varios cationes unidos en un duro

sustancia cristalina. Además, constantemente se depositan nuevas sales mientras que las viejas se absorben de los dientes, como ocurre en los huesos. El depósito y la absorción se producen principalmente en la dentina y el cemento y, de forma limitada, en el esmalte. En el esmalte, estos procesos ocurren principalmente por intercambio difusional de minerales con la saliva en lugar de con los fluidos de la cavidad pulpar.

La tasa de absorción y deposición de minerales en el cemento es aproximadamente igual a la del hueso circundante de la mandíbula, mientras que la tasa de deposición y absorción de minerales en la dentina es solo un tercio de la del hueso. El cemento tiene características casi idénticas a las del hueso habitual, incluida la presencia de osteoblastos y osteoclastos, mientras que la dentina no tiene estas características, como se explicó anteriormente. Esta diferencia explica sin duda las diferentes tasas de intercambio de minerales.

En resumen, se produce un intercambio mineral continuo en la dentina y el cemento de los dientes, aunque el mecanismo de este intercambio en la dentina no está claro. Sin embargo, el esmalte exhibe un intercambio mineral extremadamente lento, por lo que mantiene la mayor parte de su complemento mineral original durante toda la vida.

Anormalidades dentales

Las dos anomalías dentales más comunes son *caries* y *maloclusión*. La caries se refiere a la erosión de los dientes, mientras que la maloclusión es la incapacidad de las proyecciones de los dientes superiores e inferiores para interdigitarse correctamente.

Caries y el papel de las bacterias y los carbohidratos ingeridos drates. La caries es el resultado de la acción de las bacterias en los dientes, la más común de las cuales es *Streptococcus mutans.* El primer evento en el desarrollo de caries es el depósito de *placa,* una película de productos precipitados de saliva y comida, en los dientes. Un gran número de bacterias habitan en esta placa y están disponibles para causar caries. Estas bacterias dependen en gran medida de los carbohidratos para su alimentación. Cuando los carbohidratos están disponibles, sus sistemas metabólicos se activan fuertemente y se multiplican. Además, forman ácidos (particularmente ácido láctico) y enzimas proteolíticas. Los ácidos son los principales culpables de causar caries porque las sales de calcio de los dientes se disuelven lentamente en un medio muy ácido. Una vez que las sales se han absorbido, las enzimas proteolíticas digieren rápidamente la matriz orgánica restante.

El esmalte del diente es la principal barrera para el desarrollo de caries. El esmalte es mucho más resistente a la desmineralización por los ácidos que la dentina, principalmente porque los cristales de esmalte son densos, pero también porque cada cristal de esmalte tiene un volumen aproximadamente 200 veces más grande que cada cristal de dentina. Una vez que el proceso de caries ha penetrado a través del esmalte hasta la dentina, avanza muchas veces más rápido debido al alto grado de solubilidad de las sales de dentina.

Debido a la dependencia de las bacterias de la caries de los carbohidratos para su nutrición, con frecuencia se ha enseñado que comer una dieta alta en carbohidratos conducirá a un desarrollo excesivo de caries. Sin embargo, no es la cantidad de carbohidratos ingeridos, sino la frecuencia con la que se ingieren, lo que es importante. Si los carbohidratos se consumen en muchos paquetes pequeños durante el día, como en forma de dulces, las bacterias se suministrados con su sustrato metabólico preferencial durante muchas horas del día y el desarrollo de caries aumenta considerablemente.

Papel del flúor en la prevención de la caries. Dientes formados en los niños que beben agua que contiene pequeñas cantidades de flúor desarrollan un esmalte que es más resistente a la caries que el esmalte en los niños que beben agua que no contiene flúor. El flúor no endurece el esmalte de lo habitual, pero los iones de flúor reemplazan muchos de los iones de hidroxilo en los cristales de hidroxiapatita, lo que a su vez hace que el esmalte sea varias veces menos soluble. El flúor también puede ser tóxico para las bacterias. Finalmente, cuando se desarrollan pequeñas picaduras en el esmalte, se cree que el flúor promueve la deposición de fosfato de calcio para "curar" la superficie del esmalte. Independientemente de los medios precisos por los que el flúor protege los dientes, se sabe que pequeñas cantidades de flúor depositadas en el esmalte hacen que los dientes sean tres veces más resistentes a la caries que los dientes sin flúor.

Maloclusión. La maloclusión generalmente es causada por una anomalía hereditaria que hace que los dientes de una mandíbula crezcan hasta posiciones anormales. En la maloclusión, los dientes no se interdigitan correctamente y, por lo tanto, no pueden realizar adecuadamente su acción normal de trituración o corte. La maloclusión ocasionalmente también da como resultado un desplazamiento anormal de la mandíbula inferior en relación con la mandíbula superior, provocando efectos indeseables como dolor en la articulación mandibular y deterioro de los dientes.

El ortodoncista generalmente puede corregir la maloclusión aplicando una presión suave y prolongada contra los dientes con los aparatos de ortodoncia adecuados. La presión suave provoca la absorción del hueso de la mandíbula alveolar en el lado comprimido del diente y la deposición de hueso nuevo en el lado de tensión del diente. De esta manera, el diente se mueve gradualmente a una nueva posición según lo indique la presión aplicada.

Bibliografía

Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE: Hiperparatiroidismo. Lancet 391: 168, 2018.

Chande S, Bergwitz C: Papel de la detección de fosfato en el metabolismo óseo y mineral. Nat Rev Endocrinol 14: 637, 2018.

Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al: Vitamina D: metabolismo, mecanismo de acción molecular y efectos pleiotrópicos. Physiol Rev 96: 365, 2016.

Compston JE, McClung MR, Leslie WD: Osteoporosis. Lancet 393: 364, 2019.

Elefteriou F: Impacto del sistema nervioso autónomo en el esqueleto. Physiol Rev 98: 1083, 2018.

Gafni RI, Collins MT: hipoparatiroidismo. N Engl J Med 380: 1738, 2019.

Hannan FM, Kallay E, Chang W, et al: El receptor sensible al calcio en fisiología y en enfermedades calcitrópicas y no calcitrópicas. Nat Rev Endocrinol 15:33, 2018.

Hernando N, Wagner CA: Mecanismos y regulación de la absorción intestinal de fosfato. Compr Physiol 8: 1065, 2018.

Imai Y, Youn MY, Inoue K, et al: Receptores nucleares en fisiología y enfermedades óseas. Physiol Rev 93: 481, 2013.

Insogna KL: hiperparatiroidismo primario. N Engl J Med 379: 1050, 2018

Khairallah P, Nickolas TL: Manejo de la osteoporosis en la ERC. Clin J Am Soc Nephrol 13: 962, 2018.

Khosla S, Farr JN, Kirkland JL: inhibición de la senescencia celular: un nuevo paradigma terapéutico para la osteoporosis relacionada con la edad. J Clin Endocrinol Metab 103: 1282, 2018.

Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E: PTH y vitamina D. Compr Physiol 6: 561, 2016.

Lacruz RS, Habelitz S, Wright JT, Paine ML: Formación de esmalte dental e implicaciones para la salud y la enfermedad bucodental. Physiol Rev 97: 939, 2017.

Levi M, Gratton E, Forster IC, et al: Mecanismos de transporte de fosfato. Nat Rev Nephrol 15: 482, 2019.

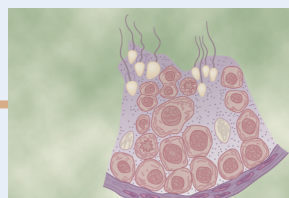
Moe SM: Homeostasis del calcio en la salud y en la enfermedad renal. Compr Physiol 6: 1781, 2016.

Naot D, Musson DS, Cornish J: la actividad de los péptidos de la familia de las calcitoninas en el hueso. Physiol Rev 99: 781, 2019.

Pagnotti GM, Styner M, Uzer G, et al: Combatir la osteoporosis y la obesidad con ejercicio: aprovechar la mecanosensibilidad celular. Nat Rev Endocrinol 15: 339, 2019.

Walker MD, Silverberg SJ: hiperparatiroidismo primario. Nat Rev Endocrinol 14: 115, 2018.

Zaidi M, Yuen T, Sun L, Rosen CJ: Regulación de la homeostasis esquelética. Endocr Rev 39: 701, 2018.



CAPÍTULO 8 1

Funciones reproductivas y hormonales del hombre (y función de la glándula pineal)

Las funciones reproductivas masculinas se pueden dividir en tres subdivisiones principales: (1) formación de espermatozoides: espermatogénesis; (2) realización del acto sexual masculino; y (3) regulación de las funciones reproductoras masculinas por las diversas hormonas. Asociados con estas funciones reproductivas están los efectos de las hormonas sexuales masculinas sobre los órganos sexuales accesorios, el metabolismo celular, el crecimiento y otras funciones del cuerpo.

Anatomía fisiológica de los órganos sexuales masculinos

Figura 81-1*A* muestra varias porciones del sistema reproductor masculino, y **Figura 81-1*B*** da una estructura más detallada de los testículos y el epidídimo. El testículo se compone de hasta 900 espirales.*túbulos seminíferos,* cada uno con un promedio de más de medio metro de largo, en el que se forman los espermatozoides. Los espermatozoides luego se vacían en el *epidídimo,* que es otro tubo enrollado de unos 6 metros de largo. El epidídimo conduce al*conductos deferentes,* que se agranda en el *ampolla de los conductos deferentes* inmediatamente antes de que el conducto deferente entre en el cuerpo del *próstata.*

Dos *vesículas seminales,* uno ubicado a cada lado de la próstata, se vacía en el extremo prostático de la ampolla, y el contenido tanto de la ampolla como de las vesículas seminales pasa a un *ducto eyaculador* que conduce a través del cuerpo de la glándula prostática y luego desemboca en el *uretra interna.* *Conductos prostáticos*también vaciar de la glándula prostática al conducto eyaculatorio y de allí a la uretra prostática.

Finalmente, el *uretra* es el último eslabón de conexión entre los testículos y el exterior. La uretra se suministra con moco derivado de una gran cantidad de minutos*glándulas uretrales* localizada en toda su extensión y más aún de bilateral *glándulas bulbouretrales* (*Glándulas de Cowper*) ubicado cerca del origen de la uretra.

ESPERMATOGENESIS

Durante la formación del embrión, el *células germinales primordiales* migrar a los testículos y convertirse en células germinales inmaduras llamadas *espermatogonias,* que se encuentran en dos o tres capas de las superficies internas de la *túbulos seminíferos* (una sección transversal de un túbulo se muestra en **Figura 81-2*A***). En la pubertad, las espermatogonias comienzan a sufrir una división mitótica y proliferan y diferencian continuamente a través de definidas etapas de desarrollo para formar espermatozoides, como se muestra en **Figura 81-2*B***.

PASOS DE LA ESPERMATOGÉNESIS

La espermatogénesis ocurre en los túbulos seminíferos durante la vida sexual activa como resultado de la estimulación de las hormonas gonadotrópicas de la hipófisis anterior. La espermatogénesis comienza en el varón a una edad promedio de 13 años y continúa durante la mayor parte del resto de la vida, pero disminuye notablemente en la vejez.

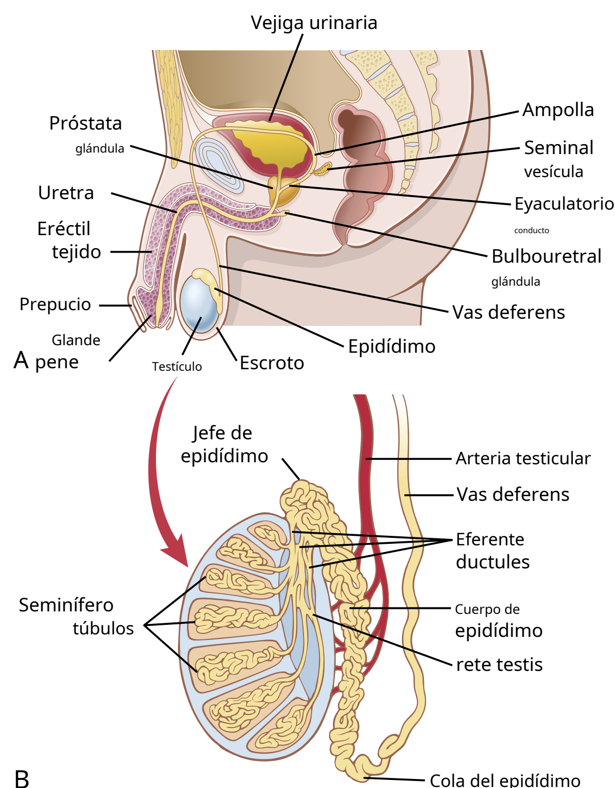


Figura 81-1 A, El sistema reproductor masculino. **B,** La estructura interna del testículo y la relación del testículo con el epidídimo. *(**A,** Modificado de Bloom V, Fawcett DW: Textbook of Histology, 10ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1975.**B,** Modificado de Guyton AC: Anatomy and Physiology. Filadelfia: Saunders College Publishing, 1985.)*

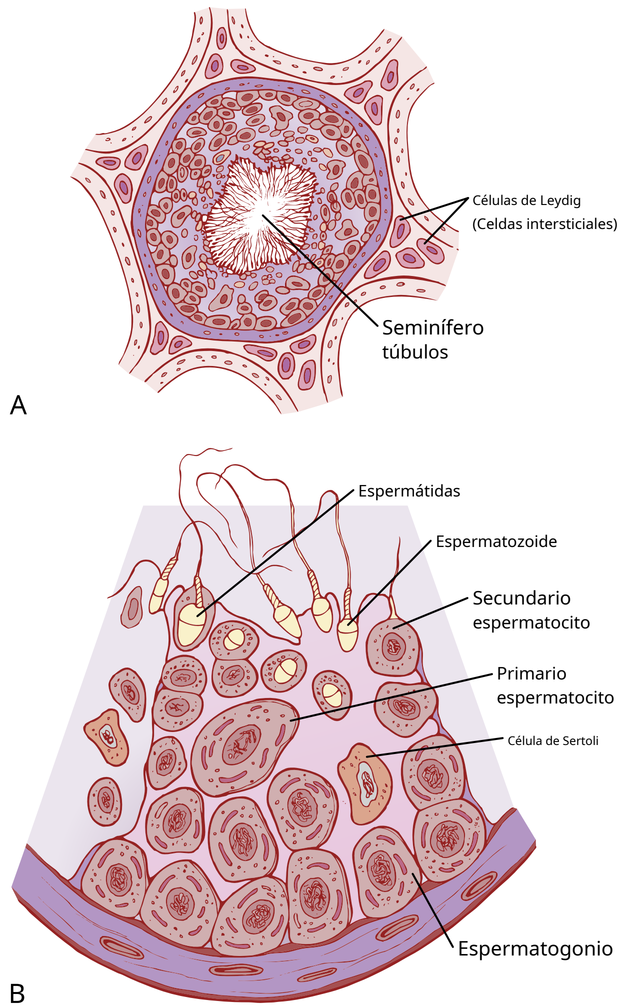


Figura 81-2 A, Sección transversal de un túbulo seminífero. **B,** Etapas en el desarrollo de espermatozoides a partir de espermatogonias.

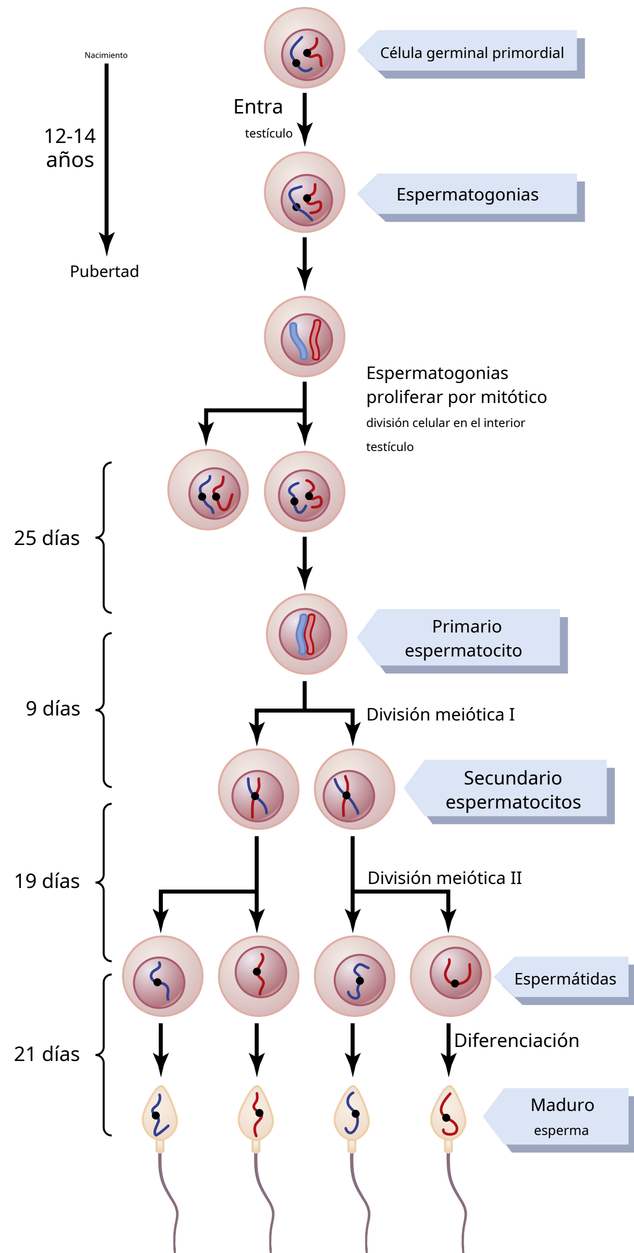


Figura 81-3. Divisiones celulares durante la espermatogénesis. Durante el desarrollo embrionario, las células germinales primordiales migran al testículo, donde se convierten en espermatogonias. En la pubertad (generalmente de 12 a 14 años después del nacimiento), las espermatogonias proliferan rápidamente por mitosis. Algunos comienzan la meiosis para convertirse en espermatocitos primarios y continúan a través de la división meiótica I para convertirse en espermatocitos secundarios. Una vez completada la división meiótica II, los espermatocitos secundarios producen espermátidas, que se diferencian para formar espermatozoides.

En la primera etapa de la espermatogénesis, las espermatogonias migran entre *células de Sertoli* hacia el lumen central del túbulo seminífero. Las células de Sertoli son grandes, con envolturas citoplasmáticas desbordantes que rodean a las espermatogonias en desarrollo hasta el lumen central del túbulo.

Mitosis. Las espermatogonias que cruzan la barrera hacia la capa de células de Sertoli se modifican y agrandan progresivamente para formar grandes *espermatocitos primarios* (**Figura 81-3.**). Cada uno de estos espermatocitos primarios, a su vez, se somete a división meiótica para formar dos *espermatocitos secundarios.* Después de unos días más, estos espermatocitos secundarios también se dividen para formar *espermátidas* que eventualmente se modifican para convertirse *espermatozoide* (esperma).

Durante el cambio de la etapa de espermatocito a la etapa de espermátide, los 46 cromosomas (23 pares de cromosomas) del espermatocito se dividen, y así 23 cromosomas van a una espermátide y los otros 23 a la segunda espermátida. Los genes cromosómicos también se dividen de modo que solo la mitad de las características genéticas del eventual feto sean proporcionadas por el padre, con la

la otra mitad se deriva del ovocito proporcionado por la madre.

El período completo de espermatogénesis, desde las espermatogonias hasta los espermatozoides, dura aproximadamente 74 días.

Cromosomas sexuales. En cada espermatogonio, uno de los 23 pares de cromosomas lleva la información genética que determina el sexo de cada eventual descendencia. Este par está compuesto por un cromosoma X, que es

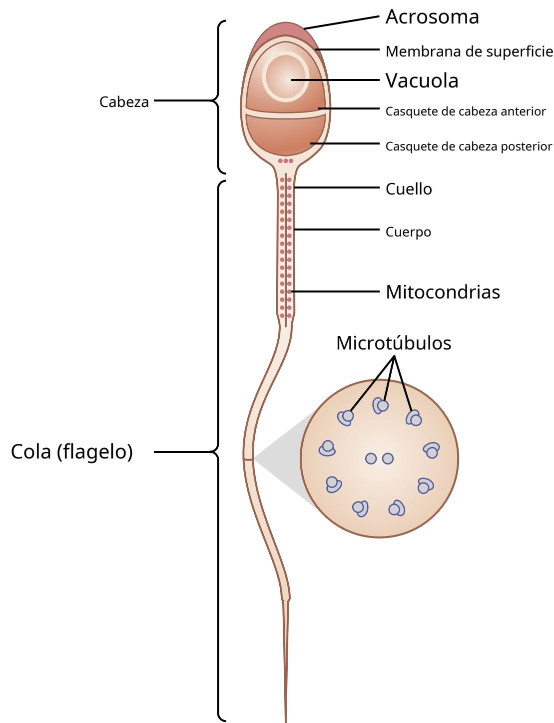


Figura 81-4. Estructura del espermatozoide humano.

llamó al *cromosoma femenino,* y un cromosoma Y, el *cromosoma masculino.* Durante la división meiótica, el cromosoma Y masculino va a una espermátida que luego se convierte en *esperma masculino,* y el cromosoma X femenino va a otra espermátida que se convierte en *esperma femenino.* El sexo de la eventual descendencia está determinado por cuál de estos dos tipos de espermatozoides fertiliza el óvulo. Este proceso se analiza con más detalle enCapítulo 83.

Formación de espermatozoides. Cuando las espermátidas se forman por primera vez, todavía tienen las características habituales de las células epitelioides, pero pronto comienzan a diferenciarse y alargarse en espermatozoides. Como se muestra en**Figura 81-4.**, cada espermatozoide se compone de un *cabeza* y un *cola*. La cabeza comprende el núcleo condensado de la célula, con solo una capa delgada de membrana celular y citoplasmática alrededor de su superficie. En el exterior de los dos tercios anteriores de la cabeza hay una gorra gruesa llamada*acrosoma* que se forma principalmente a partir del aparato de Golgi. El acrosoma contiene varias enzimas similares a las que se encuentran en los lisosomas de la célula típica, que incluyen*hialuronidasa* (que puede digerir los filamentos de proteoglicanos de los tejidos) y potente *enzimas proteolíticas* (que puede digerir proteínas). Estas enzimas juegan un papel importante al permitir que los espermatozoides ingresen al óvulo y lo fertilicen.

La cola del esperma, llamada *flagelo* tiene tres componentes principales: (1) un esqueleto central construido de 11 microtúbulos, llamados colectivamente el *axoneme*; la estructura del axonema es similar a la de los cilios que se encuentran en las superficies de otros tipos de células descritas enCapitulo 2; (2) una fina membrana celular que cubre el axonema; y (3) una colección de mitocondrias que rodean el axonema en la porción proximal de la cola, llamada *cuerpo de la cola*.

El movimiento hacia adelante y hacia atrás de la cola (movimiento flagelar) proporciona motilidad a los espermatozoides. Este movimiento resulta de un movimiento de deslizamiento longitudinal rítmico entre los túbulos anterior y posterior que forman el axonema. La energía para este proceso se suministra en forma de trifosfato de adenosina, que es sintetizado por las mitocondrias en el cuerpo de la cola.

Los espermatozoides normales se mueven en un medio fluido a una velocidad de 1 a 4 mm / min, lo que les permite moverse a través del tracto genital femenino en busca del óvulo.

Factores hormonales que estimulan la espermatogénesis

El papel de las hormonas en la reproducción se analiza más adelante en detalle; Por ahora, tenga en cuenta que varias hormonas desempeñan funciones esenciales en la espermatogénesis. Algunos de estos roles son los siguientes:

1. *Testosterona* secretado por el *Células de Leydig* situado en el intersticio de los testículos (ver **Figura 81-2**), es esencial para el crecimiento y la división de las células germinales testiculares, que es la primera etapa en la formación de los espermatozoides.
2. *Hormona luteinizante,* secretada por la glándula pituitaria anterior, estimula a las células de Leydig a segregar testosterona.
3. *Hormona estimuladora folicular,* también secretada por la glándula pituitaria anterior, estimula la *Células de Sertoli;* sin esta estimulación, no se producirá la conversión de las espermátidas en espermatozoides (el proceso de espermiogénesis).
4. *Estrógenos* formadas a partir de testosterona por las células de Sertoli cuando son estimuladas por la hormona estimulante del folículo, probablemente también sean esenciales para la espermiogénesis.
5. *Hormona de crecimiento* (así como la mayoría de las otras hormonas corporales) es necesaria para controlar las funciones metabólicas de fondo de los testículos. La hormona del crecimiento promueve específicamente la división temprana de las espermatogonias; en su ausencia, como en las enanas hipofisarias, la espermatogénesis es gravemente deficiente o ausente, lo que provoca infertilidad.

Maduración de los espermatozoides en el epidídimo

Después de la formación en los túbulos seminíferos, los espermatozoides requieren varios días para pasar a través del túbulo de 6 metros de largo del *epidídimo.* Los espermatozoides extraídos de los túbulos seminíferos y de las primeras porciones del epidídimo son inmóviles y no pueden fertilizar un óvulo. Sin embargo, después de que los espermatozoides han estado en el epidídimo durante 18 a 24 horas, desarrollan la*capacidad de motilidad,*
aunque varias proteínas inhibidoras en el líquido epididimario todavía impiden la motilidad final hasta después de la eyaculación.

Almacenamiento de esperma en los testículos. Los dos testículos del adulto humano forman hasta 120 millones de espermatozoides cada día. La mayoría

de estos espermatozoides se almacenan en el epidídimo, aunque una pequeña cantidad se almacena en los conductos deferentes. Pueden permanecer almacenados, manteniendo su fertilidad, durante al menos un mes. Durante este tiempo, se mantienen en un estado inactivo profundamente reprimido por múltiples sustancias inhibidoras en las secreciones de los conductos. Por el contrario, con un alto nivel de actividad sexual y eyaculaciones, es posible que no se almacenen más de unos pocos días.

Después de la eyaculación, los espermatozoides se vuelven móviles y son capaces de fertilizar el óvulo, un proceso llamado *maduración.* Las células de Sertoli y el epitelio del epidídimo secretan un fluido nutriente especial que se eyacula junto con los espermatozoides. Este líquido contiene hormonas (que incluyen tanto testosterona como estrógenos), enzimas y nutrientes especiales que son esenciales para la maduración de la esperma.

Fisiología de los espermatozoides maduros. Los espermatozoides fértiles y móviles normales son capaces de moverse flagelados a través del medio líquido a velocidades de 1 a 4 mm / min. La actividad de los espermatozoides aumenta enormemente en un medio neutro y ligeramente alcalino, como existe en el semen eyaculado, pero está muy deprimida en un medio ligeramente ácido. Un medio ácido fuerte puede provocar la muerte rápida de los espermatozoides.

La actividad de los espermatozoides aumenta notablemente con el aumento de la temperatura, pero también lo hace la tasa de metabolismo, lo que hace que la vida de los espermatozoides se acorte considerablemente. Aunque los espermatozoides pueden vivir durante muchas semanas en estado suprimido en los conductos genitales de los testículos, la esperanza de vida de los espermatozoides eyaculados en el tracto genital femenino es de solo 1 a 2 días.

FUNCIÓN DE LAS VESÍCULAS SEMINALES

Cada vesícula seminal es un tubo loculado tortuoso revestido con un epitelio secretor que secreta un material mucoide que contiene una abundancia de *fructosa, ácido cítrico,* y otras sustancias nutritivas, así como grandes cantidades de *prostaglandinas* y *fibrinógeno.* Durante el proceso de emisión y eyaculación, cada vesícula seminal vacía su contenido en el conducto eyaculador poco después de que el conducto deferente vacía los espermatozoides. Esta acción se suma en gran medida al volumen del semen eyaculado, y la fructosa y otras sustancias en el líquido seminal tienen un valor nutritivo considerable para el esperma eyaculado hasta que uno de los espermatozoides fertiliza el óvulo.

Se cree que las prostaglandinas ayudan a la fertilización de dos maneras: (1) reaccionando con el moco cervical femenino para hacerlo más receptivo al movimiento de los espermatozoides y (2) posiblemente causando contracciones peristálticas inversas hacia atrás en el útero y las trompas de Falopio para mover el eyaculado. esperma hacia los ovarios (algunos espermatozoides llegan a los extremos superiores de las trompas de Falopio en 5 minutos).

FUNCIÓN DE LA PRÓSTATA

La glándula prostática secreta un líquido lechoso y delgado que contiene calcio, iones citrato, iones fosfato y una coagulación. enzima y una profibrinolisina. Durante la emisión, la cápsula de la glándula prostática se contrae simultáneamente con las contracciones de los conductos deferentes, de modo que el líquido lechoso y delgado de la glándula prostática se suma más al volumen del semen. Una característica ligeramente alcalina del líquido prostático puede ser muy importante para la fertilización exitosa del óvulo porque el líquido de los conductos deferentes es relativamente ácido debido a la presencia de ácido cítrico y productos finales metabólicos de los espermatozoides y, en consecuencia, ayuda a inhibir la fertilidad de los espermatozoides. . Además, las secreciones vaginales de la mujer son ácidas (con un pH de 3,5 a 4,0). Los espermatozoides no se vuelven óptimamente móviles hasta que el pH de los fluidos circundantes se eleva a aproximadamente 6,0 a 6,5. Como consecuencia,

SEMEN

El semen, que se eyacula durante el acto sexual masculino, está compuesto por el líquido y el esperma de los conductos deferentes (≈10% del total), líquido de las vesículas seminales (casi el 60%), líquido de la glándula prostática (≈30%), y pequeñas cantidades de las glándulas mucosas, especialmente las glándulas bulbouretrales. Así, la mayor parte del semen es el líquido de la vesícula seminal, que es el último en ser eyaculado y sirve para lavar los espermatozoides a través del conducto eyaculatorio y la uretra.

El pH promedio del semen combinado es de aproximadamente 7.5, teniendo el líquido prostático alcalino más que neutralizado la leve acidez de las otras porciones del semen. El líquido prostático le da al semen una apariencia lechosa y el líquido de las vesículas seminales y las glándulas mucosas le da al semen una consistencia mucoide. Además, una enzima de coagulación del líquido prostático hace que el fibrinógeno del líquido de la vesícula seminal forme un coágulo de fibrina débil que retiene el semen en las regiones más profundas de la vagina, donde se encuentra el cuello uterino. El coágulo luego se disuelve durante los siguientes 15 a 30 minutos debido a la lisis por la fibrinolisina formada a partir de la profibrinolisina prostática. En los primeros minutos después de la eyaculación, los espermatozoides permanecen relativamente inmóviles, posiblemente debido a la viscosidad del coágulo. A medida que el coágulo se disuelve, los espermatozoides se vuelven altamente móviles simultáneamente.

Aunque los espermatozoides pueden vivir durante muchas semanas en los conductos genitales masculinos, una vez que se eyaculan en el semen, su vida útil máxima es de solo 24 a 48 horas a temperatura corporal. Sin embargo, a temperaturas más bajas, el semen se puede almacenar durante varias semanas, y cuando se congela a temperaturas inferiores a -100 ° C, los espermatozoides se conservan durante años.

La "capacitación" de los espermatozoides es necesaria para la fertilización del óvulo

Aunque se dice que los espermatozoides son "maduros" cuando abandonan el epidídimo, su actividad se mantiene en

comprobar por múltiples factores inhibidores secretados por el epitelio del conducto genital. Por lo tanto, cuando se expulsan por primera vez en el semen, no pueden fertilizar el óvulo. Sin embargo, al entrar en contacto con los fluidos del tracto genital femenino, ocurren múltiples cambios que activan los espermatozoides para los procesos finales de fertilización. Estos cambios colectivos se llaman *Capacitación de los espermatozoides.* que normalmente requiere de 1 a 10 horas. Se cree que ocurren los siguientes cambios:

1. Los fluidos uterinos y de las trompas de Falopio eliminan los diversos factores inhibidores que inhiben la actividad de los espermatozoides en los conductos genitales masculinos.
2. Mientras los espermatozoides permanecen en el líquido de los conductos genitales masculinos, están continuamente expuestos a muchas vesículas flotantes de los túbulos seminíferos que contienen grandes cantidades de colesterol. Este colesterol se agrega continuamente a la membrana celular que recubre el acrosoma del esperma, endureciendo esta membrana y evitando la liberación de sus enzimas. Después de la eyaculación, los espermatozoides depositados en la vagina nadan alejándose de las vesículas de colesterol hacia la cavidad uterina y pierden gradualmente gran parte de su otro exceso de colesterol durante las próximas horas. Al hacerlo, la membrana en la cabeza del esperma (el acrosoma) se vuelve mucho más débil.
3. La membrana de los espermatozoides también se vuelve mucho más permeable a los iones de calcio, por lo que el calcio ahora entra en los espermatozoides en abundancia y cambia la actividad del flagelo, dándole un poderoso movimiento de latigazo en contraste con su movimiento ondulante antes débil. Además, los iones de calcio provocan cambios en la membrana celular que recubre el borde de ataque del acrosoma, lo que hace posible que el acrosoma libere sus enzimas rápida y fácilmente a medida que el esperma penetra en la masa de células de la granulosa que rodea al óvulo, y más aún. ya que intenta penetrar la zona pelúcida del óvulo.

Por lo tanto, ocurren múltiples cambios durante el proceso de capacitación. Sin estos cambios, los espermatozoides no pueden llegar al interior del óvulo para provocar la fertilización.

Enzimas del acrosoma, la "reacción del acrosoma" y la penetración del óvulo

Almacenadas en el acrosoma de los espermatozoides hay grandes cantidades de *hialuronidasa* y *enzimas proteolíticas.* La hialuronidasa despolimeriza los polímeros de ácido hialurónico en el cemento intercelular que mantiene unidas las células de la granulosa ovárica. Las enzimas proteolíticas digieren las proteínas de los elementos estructurales de las células de los tejidos que aún se adhieren al óvulo.

Cuando el óvulo es expulsado del folículo ovárico hacia la trompa de Falopio, todavía lleva consigo múltiples capas de células de la granulosa. Antes de que un espermatozoide pueda fertilizar el óvulo, debe disolver estas capas de células de la granulosa, y luego debe penetrar a través del *zona pelúcida*, la gruesa capa del óvulo. Para lograr esta penetración, las enzimas almacenadas en el acrosoma comienzan a liberarse. La hialuronidasa entre estas enzimas es especialmente importante para abrir vías entre las células de la granulosa para que los espermatozoides puedan llegar al óvulo.

Cuando el esperma alcanza la zona pelúcida del óvulo, la membrana anterior del esperma se une específicamente a las proteínas receptoras de la zona pelúcida. A continuación, todo el acrosoma se disuelve rápidamente y se liberan todas las enzimas acrosómicas. En cuestión de minutos, estas enzimas abren una vía de penetración para el paso de la cabeza del esperma a través de la zona pelúcida hacia el interior del óvulo. En otros 30 minutos, las membranas celulares de la cabeza del esperma y del ovocito se fusionan entre sí para formar una sola célula. Al mismo tiempo, el material genético de los espermatozoides y el ovocito se combinan para formar un genoma celular completamente nuevo, que contiene el mismo número de cromosomas y genes de la madre y el padre. Este es el proceso de*fertilización;*

el embrión comienza a desarrollarse, como se explica en Capítulo 83.

¿Por qué solo entra un espermatozoide al ovocito? Con tantos espermatozoides como hay, ¿por qué solo uno entra al ovocito? La razón no se conoce del todo, pero pocos minutos después de que el primer espermatozoide penetra en la zona pelúcida del óvulo, los iones de calcio se difunden hacia adentro a través de la membrana del ovocito y provocan la liberación de múltiples gránulos corticales por exocitosis del ovocito al espacio perivitelino. Estos gránulos contienen sustancias que impregnan todas las porciones de la zona pelúcida y previenen la unión de espermatozoides adicionales, e incluso hacen que los espermatozoides que ya han comenzado a unirse se caigan. Por lo tanto, casi nunca más de un espermatozoide ingresa al ovocito durante la fertilización.

Espermatogénesis anormal y fertilidad masculina

El epitelio tubular seminífero puede ser destruido por varias enfermedades. Por ejemplo, bilateral*orquitis* (inflamación) de los testículos como resultado de *paperas* causa esterilidad en algunos varones afectados. Además, algunos bebés varones nacen con epitelio tubular degenerado como resultado de estenosis en los conductos genitales u otras anomalías. Finalmente, otra causa de esterilidad, generalmente temporal, es*temperatura excesiva de los testículos.*

Efecto de la temperatura sobre la espermatogénesis. Creciente la temperatura de los testículos puede prevenir la espermatogénesis al causar la degeneración de la mayoría de las células de los túbulos seminíferos además de las espermatogonias. A menudo se ha dicho que la razón por la que los testículos se encuentran en el escroto colgante es para mantener la temperatura de estas glándulas por debajo de la temperatura interna del cuerpo, aunque por lo general solo alrededor de 2 ° C por debajo de la temperatura interna. En los días fríos, los reflejos escrotales hacen que la musculatura del escroto se contraiga, acercando los testículos al cuerpo para mantener este diferencial de 2 ° C. Por lo tanto, el escroto actúa como un enfriamiento

mecanismo para los testículos (pero un *revisado* enfriamiento), sin el cual la espermatogénesis podría ser deficiente durante el clima cálido.

Criptorquidia. La criptorquidia significa que un testículo no desciende del abdomen al escroto en el momento del nacimiento del feto o cerca del mismo. Durante el desarrollo del feto masculino, los testículos se derivan de las crestas genitales del abdomen. Sin embargo, alrededor de 3 semanas a 1 mes antes del nacimiento del bebé, los testículos normalmente descienden a través de los conductos inguinales hasta el escroto. Ocasionalmente, este descenso no ocurre o ocurre de manera incompleta y, como resultado, uno o ambos testículos permanecen en el abdomen, en el canal inguinal o en cualquier otro lugar a lo largo de la ruta de descenso.

Un testículo que permanece en la cavidad abdominal durante toda la vida es incapaz de formar espermatozoides. El epitelio tubular se degenera, dejando solo las estructuras intersticiales del testículo. Se ha afirmado que incluso la temperatura unos pocos grados más alta en el abdomen que en el escroto es suficiente para provocar esta degeneración del epitelio tubular y, en consecuencia, provocar esterilidad, aunque este efecto no es seguro. Sin embargo, por esta razón, las operaciones para trasladar los testículos criptorquidia de la cavidad abdominal al escroto antes del comienzo de la vida sexual adulta pueden realizarse en niños que tienen testículos no descendidos.

La secreción de testosterona por los testículos fetales es el estímulo normal que hace que los testículos desciendan al escroto desde el abdomen. Por lo tanto, muchos, si no la mayoría, de los casos de criptorquidia son causados por testículos anormalmente formados que no pueden secretar suficiente testosterona. Es poco probable que la operación quirúrgica por criptorquidia en estos pacientes tenga éxito.

Efecto del recuento de espermatozoides sobre la fertilidad. La cantidad habitual de semen eyaculado durante cada coito promedios 3,5 mililitros, y cada mililitro de semen contiene un promedio de alrededor de 120 millones de espermatozoides, aunque incluso en los machos “normales” esta cantidad puede variar de 35 millones a 200 millones. Esto significa que un total promedio de alrededor de 400 millones de espermatozoides generalmente están presentes en los varios mililitros de cada eyaculado. Cuando la cantidad de espermatozoides en cada mililitro cae por debajo de los 20 millones, es probable que la persona sea infértil. Por lo tanto, aunque solo se necesita un solo espermatozoide para fertilizar el óvulo, por razones que no se comprenden, el eyaculado generalmente debe contener una gran cantidad de espermatozoides para que solo un espermatozoide fertilice el óvulo.

Efecto de la morfología y la motilidad de los espermatozoides sobre la fertilidad ity. De vez en cuando, un hombre tiene una cantidad normal de espermatozoides pero sigue siendo infértil. Cuando ocurre esta situación, a veces se descubre que hasta la mitad de los espermatozoides son físicamente anormales, con dos cabezas, cabezas con formas anormales o colas anormales, como se muestra en**Figura 81-5.**. En otras ocasiones, los espermatozoides parecen ser estructuralmente normales, pero por razones que no se comprenden, son completamente inmóviles o relativamente inmóviles. Siempre que la mayoría de los espermatozoides sean morfológicamente anormales o no sean móviles, es probable que la persona sea infértil, aunque el resto de los espermatozoides parezca normal.



Figura 81-5. Espermatozoides infértiles anormales, en comparación con un esperma normal en el *Derecha.*

ACTO SEXUAL MASCULINO

ESTÍMULO NEURONAL PARA LA REALIZACIÓN DEL ACTO SEXUAL MASCULINO

La fuente más importante de señales nerviosas sensoriales para iniciar el acto sexual masculino es la *glande del pene.* El glande contiene un sistema de órganos terminales sensoriales especialmente sensible que transmite al sistema nervioso central esa modalidad especial de sensación llamada *sensación sexual.* La acción de masaje resbaladizo de las relaciones sexuales en el glande estimula los órganos terminales sensoriales, y las señales sexuales a su vez pasan a través del nervio pudendo, luego a través del plexo sacro hacia la porción sacra de la médula espinal y finalmente por la médula hasta el cerebro.

Los impulsos también pueden ingresar a la médula espinal desde áreas adyacentes al pene para ayudar a estimular el acto sexual. Por ejemplo, la estimulación del epitelio anal, el escroto y las estructuras perineales en general pueden enviar señales al cordón que se suman a la sensación sexual. Las sensaciones sexuales pueden incluso originarse en estructuras internas, como en áreas de la uretra, vejiga, próstata, vesículas seminales, testículos y conductos deferentes. De hecho, una de las causas del "impulso sexual" es el llenado de secreciones de los órganos sexuales. La infección leve y la inflamación de estos órganos sexuales a veces pueden estimular el deseo sexual, y algunos fármacos "afrodisíacos", como la cantaridina, irritan la vejiga y la mucosa uretral, induciendo inflamación y congestión vascular.

Elemento psíquico de la estimulación sexual masculina. Los estímulos psíquicos apropiados pueden mejorar en gran medida la capacidad de una persona para realizar el acto sexual. El simple hecho de tener pensamientos sexuales o incluso soñar que se está realizando el acto sexual puede iniciar el acto masculino, culminando en la eyaculación. En efecto, *emisiones nocturnas* durante los sueños, a menudo llamados "sueños húmedos", ocurren en muchos hombres durante algunas etapas de la vida sexual, especialmente durante la adolescencia.

Integración del acto sexual masculino en la médula espinal. Aunque los factores psíquicos suelen jugar un papel importante en el acto sexual masculino y pueden iniciarlo o inhibirlo, la función cerebral probablemente no sea necesaria para su realización.

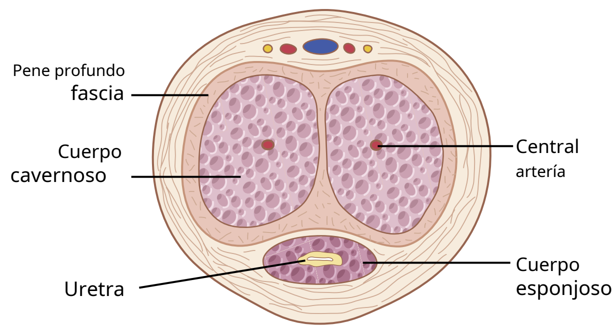


Figura 81-6. Tejido eréctil del pene.

porque la estimulación genital apropiada puede causar eyaculación en algunos animales y ocasionalmente en humanos después de que se les ha cortado la médula espinal por encima de la región lumbar. El acto sexual masculino es el resultado de mecanismos reflejos inherentes integrados en la médula espinal sacra y lumbar, y estos mecanismos pueden iniciarse mediante estimulación psíquica del cerebro o estimulación sexual real de los órganos sexuales, pero generalmente es una combinación de ambos.

ETAPAS DEL ACTO SEXUAL MASCULINO

Erección del pene: función de los nervios parasimpáticos. La erección del pene es el primer efecto de la estimulación sexual masculina, y el grado de erección es proporcional al grado de estimulación, ya sea psíquica o física. La erección es causada por impulsos parasimpáticos que pasan desde la porción sacra de la médula espinal a través de los nervios pélvicos hasta el pene. Se cree que estas fibras nerviosas parasimpáticas, a diferencia de la mayoría de las otras fibras parasimpáticas, liberan*óxido nítrico* y / o *péptido intestinal vasoactivo* además de acetilcolina. El óxido nítrico activa la enzima*guanilil ciclasa,* causando una mayor formación de *monofosfato de guanosina cíclico* (GMP). El GMP cíclico relaja especialmente las arterias del pene y la red trabecular de las fibras musculares lisas en el*tejido erectil* de El *cuerpos cavernosos* y *cuerpo esponjoso* en el eje del pene, que se muestra en **Figura 81-6.**. A medida que se relajan los músculos lisos vasculares, aumenta el flujo de sangre al pene, lo que provoca la liberación de óxido nítrico de las células endoteliales vasculares y una mayor vasodilatación.

El tejido eréctil del pene consiste en grandes sinusoides cavernosos que normalmente están relativamente vacíos de sangre, pero se dilatan enormemente cuando la sangre arterial fluye rápidamente hacia ellos bajo presión, mientras que el flujo venoso de salida está parcialmente ocluido. Además, los cuerpos eréctiles, especialmente los dos cuerpos cavernosos, están rodeados por fuertes capas fibrosas; por lo tanto, la alta presión dentro de los sinusoides provoca la hinchazón del tejido eréctil hasta tal punto que el pene se vuelve duro y alargado, que es el fenómeno de *erección.*

La lubricación es una función parasimpática. Durante la estimulación sexual, los impulsos parasimpáticos, además de promover la erección, hacen que las glándulas uretrales y las glándulas bulbouretrales secreten moco. Este moco fluye a través de la uretra durante el coito para ayudar en la lubricación durante el coito. Sin embargo, la mayor parte de la lubricación del coito la proporcionan los órganos sexuales femeninos y no los masculinos. Sin una lubricación satisfactoria, el acto sexual masculino rara vez tiene éxito porque el coito sin lubricación provoca sensaciones irritantes y dolorosas que inhiben más que excitan las sensaciones sexuales.

La emisión y la eyaculación son funciones de los nervios simpáticos. La emisión y la eyaculación son la culminación del acto sexual masculino. Cuando el estímulo sexual se vuelve extremadamente intenso, los centros reflejos de la médula espinal comienzan a emitir*impulsos simpáticos* que dejan el cordón en T12 a L2 y pasan a los órganos genitales a través de los plexos nerviosos simpático hipogástrico y pélvico para iniciar *emisión,* el precursor de la eyaculación.

La emisión comienza con la contracción de los conductos deferentes y la ampolla para provocar la expulsión de los espermatozoides hacia la uretra interna. Luego, las contracciones de la capa muscular de la glándula prostática seguidas de la contracción de las vesículas seminales expulsan el líquido prostático y seminal también hacia la uretra, forzando a los espermatozoides hacia adelante. Todos estos fluidos se mezclan en la uretra interna con el moco ya secretado por las glándulas bulbouretrales para formar el semen. El proceso hasta este punto es*emisión.*

El llenado de la uretra interna con semen provoca señales sensoriales que se transmiten a través de los nervios pudendos a las regiones sacras del cordón, dando la sensación de plenitud repentina en los órganos genitales internos. Además, estas señales sensoriales excitan aún más la contracción rítmica de los órganos genitales internos y provocan la contracción de los músculos isquiocavernoso y bulbocavernoso que comprimen las bases del tejido eréctil del pene. Estos efectos juntos provocan aumentos rítmicos de presión en forma de ondas en el tejido eréctil del pene y los conductos genitales y la uretra, que "eyaculan" el semen desde la uretra hacia el exterior. Este proceso final se llama *eyaculación.* Al mismo tiempo, las contracciones rítmicas de los músculos pélvicos e incluso de algunos de los músculos del tronco del cuerpo provocan movimientos de empuje de la pelvis y el pene, que también ayudan a impulsar el semen hacia los recesos más profundos de la vagina y tal vez incluso ligeramente hacia el interior. cuello uterino del útero.

Todo este período de emisión y eyaculación se llama *orgasmo masculino.* Cuando termina, la excitación sexual masculina desaparece casi por completo en 1 a 2 minutos y cesa la erección, un proceso llamado *resolución.*

TESTOSTERONA Y OTRAS HORMONAS SEXUALES MASCULINAS

SECRECIÓN, METABOLISMO Y QUÍMICA DE LAS HORMONAS SEXUALES MASCULINAS

Secreción de testosterona por las células intersticiales de Leydig en los testículos. Los testículos secretan varias hormonas sexuales masculinas, que se denominan colectivamente *andrógenos,* incluso *testosterona, dihidrotestosterona,* y *androstenediona.* La testosterona es mucho más abundante que las demás, por lo que se puede considerar que es la principal hormona testicular, aunque gran parte de la testosterona se convierte eventualmente en la hormona más activa dihidrotestosterona en los tejidos diana.

La testosterona está formada por *células intersticiales de Leydig,* que se encuentran en los intersticios entre los túbulos seminíferos y constituyen aproximadamente el 20% de la masa de los testículos adultos, como se muestra en **Figura 81-7.**. Las células de Leydig son casi inexistentes en los testículos durante la infancia, cuando los testículos casi no secretan testosterona, pero*están* numerosos en el recién nacido varón durante los primeros meses de vida y en el varón adulto después de la pubertad; en ambos momentos, los testículos secretan grandes cantidades de testosterona. Además, cuando los tumores se desarrollan a partir de las células intersticiales de Leydig, se secretan grandes cantidades de testosterona. Cuando el epitelio germinal de los testículos es destruido por un tratamiento con rayos X o un calor excesivo, las células de Leydig, que se destruyen con menos facilidad, a menudo continúan produciendo testosterona.

Secreción de andrógenos en otras partes del cuerpo. los el término "andrógeno" significa cualquier hormona esteroidea que tenga efectos masculinizantes, incluida la testosterona; también incluye hormonas sexuales masculinas producidas en otras partes del cuerpo además de los testículos. Por ejemplo, las glándulas suprarrenales secretan al menos cinco andrógenos, aunque la actividad masculinizante total de todos estos andrógenos es normalmente muy leve (<5% del total en el varón adulto) que incluso en mujeres no provocan características masculinas significativas, salvo por provocar crecimiento de vello púbico y axilar. Sin embargo, cuando se produce un tumor de las células productoras de andrógenos suprarrenales, la cantidad de hormonas androgénicas puede llegar a ser lo suficientemente grande como para provocar que se produzcan todas las características sexuales secundarias masculinas habituales, incluso en las mujeres. Estos efectos se describen en relación con el síndrome adrenogenital enCapítulo 78.

En raras ocasiones, las células de la cresta embrionaria del ovario pueden convertirse en un tumor que produce cantidades excesivas de andrógenos en las mujeres; uno de esos tumores es el*arrenoblastoma.* El ovario normal también produce cantidades mínimas de andrógenos, pero no son significativas.

Los andrógenos son esteroides. Todos los andrógenos son compuestos esteroides, como se muestra en las fórmulas de **Figura 81-8.** por *testosterona* y *dihidrotestosterona.* Tanto en los testículos como en las glándulas suprarrenales, los andrógenos se pueden sintetizar a partir del colesterol o directamente de la acetil coenzima A.

Metabolismo de la testosterona. Después de la secreción por el testes, aproximadamente el 97% de la testosterona se une débilmente con la albúmina plasmática o se une más fuertemente con una beta globulina llamada *globulina transportadora de hormonas sexuales* y circula en la sangre en estos estados durante 30 minutos a varias horas. En ese momento, la testosterona se transfiere a los tejidos o se degrada en productos inactivos que posteriormente se excretan.

Gran parte de la testosterona que se fija a los tejidos se convierte dentro de las células tisulares en *dihidrotestosterona,* especialmente en ciertos órganos diana como la glándula prostática en el adulto y los genitales externos del feto masculino. Algunas pero no todas las acciones de la testosterona dependen de esta conversión. Las funciones intracelulares se describen más adelante en este capítulo.

Degradación y excreción de testosterona. El tes- La tosterona que no se fija a los tejidos se convierte rápidamente, principalmente en el hígado, en *androsterona* y *dehidroepiandrosterona* y simultáneamente conjugados como glucurónidos o sulfatos (glucurónidos, en particular). Estas sustancias se excretan en el intestino a través de la bilis del hígado o en la orina a través de los riñones.

Producción de estrógeno en el hombre. Además de tes- tosterona, se forman pequeñas cantidades de estrógenos en el hombre (aproximadamente una quinta parte de la cantidad en las mujeres no embarazadas) y se puede recuperar una cantidad razonable de estrógenos.

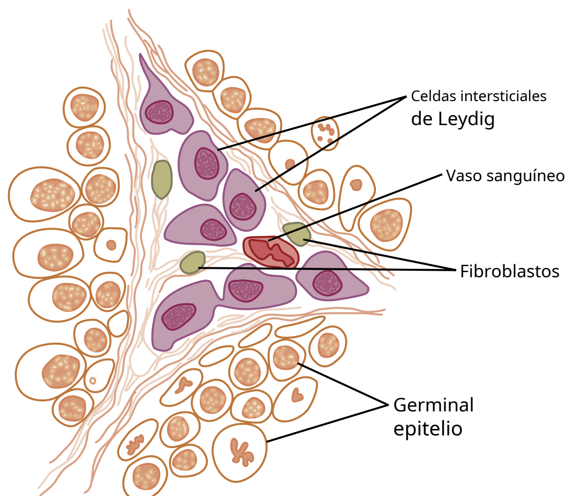


Figura 81-7. Células intersticiales de Leydig, las células que secretan testosterona, ubicadas en los intersticios entre los túbulos seminíferos.

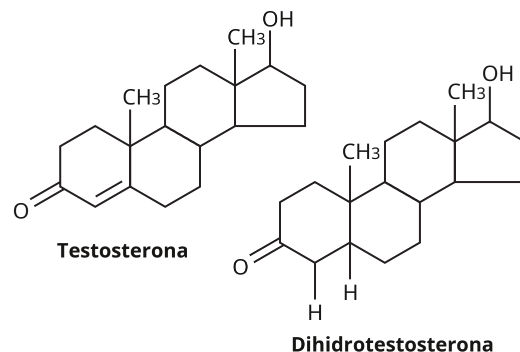


Figura 81-8. Testosterona y dihidrotestosterona.

ered de la orina de un hombre. La fuente exacta de estrógenos en el hombre no está clara, pero se conoce la siguiente información:

1. La concentración de estrógenos en el líquido de los túbulos seminíferos es bastante alta y probablemente juega un papel importante en la espermiogénesis. Se cree que este estrógeno está formado por las células de Sertoli al convertir la testosterona en estradiol.
2. Se forman cantidades mucho mayores de estrógenos a partir de la testosterona y el androstanodiol en otros tejidos del cuerpo, especialmente el hígado, lo que probablemente representa hasta el 80% de la producción total de estrógenos masculinos.

FUNCIONES DE LA TESTOSTERONA

En general, la testosterona es responsable de las características distintivas del cuerpo masculino. Incluso durante la vida fetal, los testículos son estimulados por la gonadotropina coriónica de la placenta para producir cantidades moderadas de testosterona durante todo el período de desarrollo fetal y durante 10 o más semanas después del nacimiento; a partir de entonces, esencialmente no se produce testosterona durante la niñez hasta las edades de 10 a 13 años. La producción de testosterona aumenta rápidamente bajo el estímulo de las hormonas gonadotrópicas de la hipófisis anterior al inicio de la pubertad y dura la mayor parte del resto de la vida, como se muestra en**Figura 81-9.**, disminuyendo un poco más allá de la edad de 50 a 60 años. Sin embargo, algunos estudios sugieren que los niveles plasmáticos de testosterona pueden permanecer en el rango normal en la mayoría de los hombres sanos a medida que envejecen; sólo alrededor del 10% al 20% de los hombres mayores de 60 años y el 50% de los hombres mayores de 80 años tienen niveles de testosterona "bajos" por debajo de 3 ng / ml (generalmente expresados clínicamente como <300 ng / dl o <10,4 nmol / L). En los últimos años, ha quedado claro que existe una clara asociación entre la reducción tardía de la testosterona y los trastornos metabólicos. como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2.

Funciones de la testosterona durante el desarrollo fetal

La testosterona comienza a ser elaborada por los testículos fetales masculinos alrededor de la séptima semana de vida embrionaria. De hecho, una de las principales diferencias funcionales entre el cromosoma sexual femenino y masculino es que el cromosoma masculino tiene el*gen de la región Y (SRY) que determina el sexo* que codifica una proteína llamada *testículo factor determinante* (también llamado el *Proteína SRY*). La proteína SRY inicia una cascada de activaciones de genes que hacen que las células de la cresta genital se diferencien en células que eventualmente se convierten en testículos y secretan testosterona, mientras que el cromosoma femenino hace que esta cresta se diferencie en células que secretan estrógenos.

La inyección de grandes cantidades de hormona sexual masculina en animales preñados provoca el desarrollo de los órganos sexuales masculinos, aunque el feto sea femenino. Además, la extirpación temprana de los testículos en el feto masculino provoca el desarrollo de los órganos sexuales femeninos.

Por lo tanto, la testosterona secretada por los testículos fetales es responsable del desarrollo de las características corporales masculinas, incluida la formación de un pene y un escroto en lugar de la formación de un clítoris y una vagina. También provoca la formación de la glándula prostática, las vesículas seminales y los conductos genitales masculinos, mientras que al mismo tiempo suprime la formación de los órganos genitales femeninos.

Efecto de la testosterona para causar descenso de los testículos. Los testículos generalmente descienden al escroto durante los últimos 2 a 3 meses de gestación cuando los testículos comienzan a secretar cantidades razonables de testosterona. Si un niño nace con testículos no descendidos pero por lo demás normales, la administración de testosterona generalmente causa la

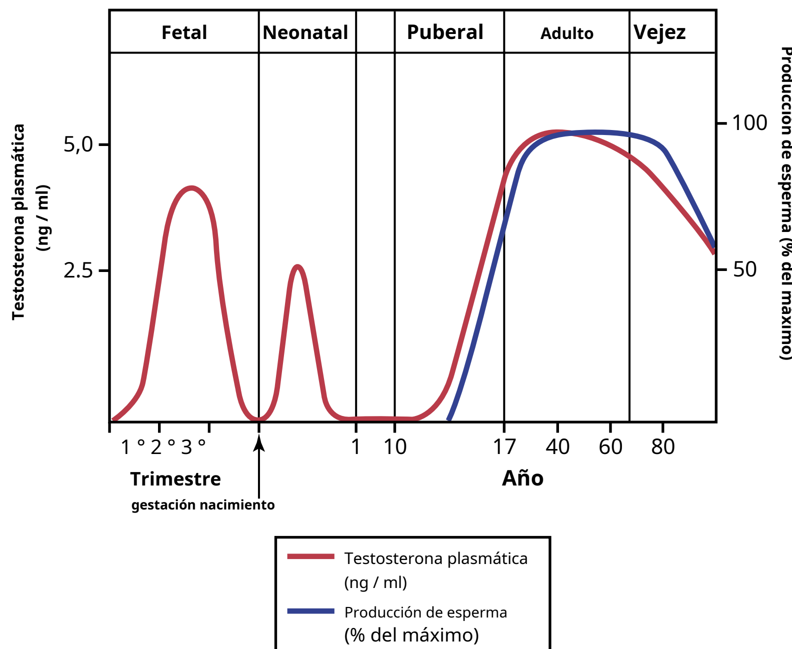


Figura 81-9. Las diferentes etapas de la función sexual masculina reflejadas por las concentraciones plasmáticas promedio de testosterona. *(línea roja)* y producción de esperma *(línea azul)* a diferentes edades. *(Modificado de Griffin JF, Wilson JD: The testis. En: Bondy PK, Rosenberg LE [eds]: Metabolic Control and Disease, 8ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1980.)*

tes descender de la manera habitual si los canales inguinales son lo suficientemente grandes como para permitir el paso de los testículos.

La administración de hormonas gonadotrópicas, que estimulan las células de Leydig de los testículos del recién nacido para producir testosterona, también puede hacer que los testículos desciendan. Por lo tanto, el estímulo para el descenso de los testículos es la testosterona, lo que indica nuevamente que la testosterona es una hormona importante para el desarrollo sexual masculino durante la vida fetal.

Efecto de la testosterona en el desarrollo de características sexuales primarias y secundarias en adultos

Después de la pubertad, el aumento de la secreción de testosterona hace que el pene, el escroto y los testículos se agranden aproximadamente ocho veces antes de los 20 años. Además, la testosterona hace que se desarrollen las características sexuales secundarias del hombre, comenzando en la pubertad y terminando en la madurez. Estas características sexuales secundarias, además de los órganos sexuales, distinguen al macho de la hembra de la siguiente manera.

Efecto sobre la distribución del vello corporal. La testosterona provoca el crecimiento de vello (1) sobre el pubis, (2) hacia arriba a lo largo de la línea alba del abdomen, a veces hasta el ombligo y arriba, (3) en la cara, (4) generalmente en el pecho y (5) menos a menudo en otras regiones del cuerpo, como la espalda. También hace que el cabello en la mayoría de las otras partes del cuerpo se vuelva más prolífico.

Calvicie de patrón masculino. La testosterona disminuye el crecimiento del cabello en la parte superior de la cabeza; un hombre que no tiene testículos funcionales no se vuelve calvo. Sin embargo, muchos hombres viriles nunca se vuelven calvos porque la calvicie es el resultado de dos factores: primero, una *fondo genético* para el desarrollo de la calvicie y, en segundo lugar, superpuesto a este trasfondo genético, *grandes cantidades de hormonas androgénicas*. Cuando se desarrolla un tumor androgénico prolongado en una mujer que tiene los antecedentes genéticos adecuados, se vuelve calva de la misma manera que lo hace un hombre.

Efecto sobre la voz. La testosterona secretada por los testículos o inyectada en el cuerpo causa hipertrofia de la mucosa laríngea y agrandamiento de la laringe. Al principio, los efectos provocan una voz relativamente discordante y “quebrada” que gradualmente se transforma en la típica voz masculina adulta.

La testosterona aumenta el grosor de la piel y puede contribuir al desarrollo del acné. La testosterona aumenta el grosor de la piel en todo el cuerpo y la rugosidad de los tejidos subcutáneos. La testosterona también aumenta la tasa de secreción de algunas o quizás todas las glándulas sebáceas del cuerpo. Especialmente importante es la secreción excesiva de las glándulas sebáceas de la cara, que puede resultar en*acné.* Por lo tanto, el acné es una de las características más comunes de la adolescencia masculina cuando el cuerpo comienza a experimentar un aumento de testosterona. Después de varios años de secreción de testosterona, la piel normalmente se adapta a la testosterona de una manera que le permite superar el acné.

La testosterona aumenta la formación de proteínas y el desarrollo muscular. Una de las características masculinas más importantes es el desarrollo de un aumento de la musculatura después de la pubertad, con un aumento promedio de aproximadamente un 50% en la masa muscular sobre la de la mujer. Este aumento de la masa muscular también se asocia con un aumento de proteínas en las partes del cuerpo que no son musculares. Muchos de los cambios en la piel se deben al depósito de proteínas en la piel, y los cambios en la voz también son el resultado en parte de esta función anabólica proteica de la testosterona.

Debido al gran efecto que tienen la testosterona y otros andrógenos en la musculatura del cuerpo, los atletas utilizan ampliamente los andrógenos sintéticos para mejorar su rendimiento muscular. Esta práctica debe ser muy desaprobada debido a los efectos nocivos prolongados del exceso de andrógenos, como se analiza enCapítulo 85 en relación con la fisiología del deporte. La testosterona o los andrógenos sintéticos también se utilizan ocasionalmente en la vejez como una "hormona de la juventud" para mejorar la fuerza y el vigor muscular, pero con resultados cuestionables. Algunos estudios sugieren que la terapia de reemplazo de testosterona en hombres de edad avanzada puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares adversos.

La testosterona aumenta la matriz ósea y provoca la retención de calcio. Después del gran aumento de testosterona circulante que se produce en la pubertad (o después de una inyección prolongada de testosterona), los huesos se vuelven considerablemente más gruesos y depositan considerables sales de calcio adicionales. Por tanto, la testosterona aumenta la cantidad total de matriz ósea y provoca retención de calcio. Se cree que el aumento de la matriz ósea es el resultado de la función anabólica proteica general de la testosterona más la deposición de sales de calcio en respuesta al aumento de proteína.

La testosterona tiene un efecto específico en la pelvis para (1) estrechar la salida de la pelvis, (2) alargarla, (3) crear una forma de embudo en lugar de la forma ovoide ancha de la pelvis femenina, y (4) aumentar en gran medida la fuerza de toda la pelvis para soportar la carga. En ausencia de testosterona, la pelvis masculina se convierte en una pelvis similar a la de la mujer.

Debido a la capacidad de la testosterona para aumentar el tamaño y la fuerza de los huesos, a veces se usa en hombres mayores para tratar la osteoporosis.

Cuando se secretan grandes cantidades de testosterona (o cualquier otro andrógeno) de forma anormal en el niño que aún está en crecimiento, la tasa de crecimiento óseo aumenta notablemente, lo que provoca un aumento repentino de la altura corporal total. Sin embargo, la testosterona también hace que las epífisis de los huesos largos se unan con los ejes de los huesos a una edad temprana. Por lo tanto, a pesar de la rapidez del crecimiento, esta unión temprana de las epífisis evita que la persona crezca tanto como lo hubiera hecho si no se hubiera secretado testosterona en absoluto. Incluso en hombres normales, la altura adulta final es ligeramente menor que la que ocurre en los hombres castrados antes de la pubertad.

La testosterona aumenta la tasa metabólica basal. La inyección de grandes cantidades de testosterona puede aumentar la tasa metabólica basal hasta en un 15%. Además, incluso la cantidad habitual de testosterona secretada por los testículos durante la adolescencia y la vida adulta temprana aumenta la tasa de metabolismo entre un 5% y un 10% por encima del valor que tendría si los testículos no estuvieran activos. Este aumento de la tasa metabólica es posiblemente un resultado indirecto del efecto de la testosterona sobre el anabolismo de las proteínas, con el aumento de la cantidad de proteínas, especialmente las enzimas, que aumentan las actividades de todas las células.

La testosterona aumenta los glóbulos rojos. Cuando se inyectan cantidades normales de testosterona a un adulto castrado, la cantidad de glóbulos rojos por milímetro cúbico de sangre aumenta entre un 15% y un 20%. Además, el hombre promedio tiene alrededor de 700.000 glóbulos rojos más por milímetro cúbico que la mujer promedio. A pesar de la fuerte asociación de testosterona y aumento del hematocrito, la testosterona no parece aumentar directamente los niveles de eritropoyetina ni tener un efecto directo sobre la producción de glóbulos rojos. El efecto de la testosterona para aumentar la producción de glóbulos rojos puede ser, al menos en parte, indirecto debido al aumento de la tasa metabólica que se produce después de la administración de testosterona.

Efecto sobre el equilibrio de electrolitos y agua. Como se señaló en Capítulo 78, muchas hormonas esteroides pueden aumentar la reabsorción de sodio en los túbulos distales de los riñones. La testosterona también tiene ese efecto, pero solo en un grado menor en comparación con los mineralocorticoides suprarrenales. Sin embargo, después de la pubertad, los volúmenes de sangre y de líquido extracelular del varón en relación con el peso corporal aumentan entre un 5% y un 10%.

MECANISMO INTRACELULAR BÁSICO DE ACCIÓN DE LA TESTOSTERONA

La mayoría de los efectos de la testosterona resultan básicamente de una mayor tasa de formación de proteínas en las células diana. En la glándula prostática, por ejemplo, la testosterona ingresa a las células prostáticas pocos minutos después de la secreción. Luego, con mayor frecuencia se convierte, bajo la influencia de la enzima intracelular 5α-reductasa, en*dihidrotestosterona* que se une a una "proteína receptora" citoplasmática. Esta combinación migra al núcleo celular donde se une a una proteína nuclear e induce la transcripción de ADN-ARN. En 30 minutos, la ARN polimerasa se activa y la concentración de ARN comienza a aumentar en las células prostáticas, a lo que sigue un aumento progresivo de la proteína celular. Después de varios días, la cantidad de ADN en la glándula prostática también ha aumentado y se ha producido un aumento simultáneo en el número de células prostáticas.

La testosterona estimula la producción de proteínas prácticamente en todo el cuerpo, aunque afecta más específicamente a las proteínas en los órganos o tejidos "diana" responsables del desarrollo de las características sexuales masculinas primarias y secundarias.

Algunos estudios sugieren que la testosterona, al igual que otras hormonas esteroides, también puede ejercer cierta rapidez, *efectos no genómicos* que no requieren síntesis de nuevas proteínas. Sin embargo, aún no se ha determinado el papel fisiológico de estas acciones no genómicas de la testosterona.

CONTROL DE LAS FUNCIONES SEXUALES MASCULINAS POR HORMONAS DEL HIPOTÁLAMO Y LA GLÁNDULA PITUITARIA ANTERIOR

Una parte importante del control de las funciones sexuales tanto en el hombre como en la mujer comienza con la secreción de *hormona liberadora de gonadotropina* (GnRH) por el hipotálamo (**Figura 81-10.**). Esta hormona estimula la glándula pituitaria anterior para que secrete otras dos hormonas llamadas *hormonas gonadotrópicas:* (1) *hormona luteinizante* (LH) y (2) *hormona estimuladora folicular* (FSH). A su vez, la LH es el principal estímulo para la secreción de testosterona por los testículos y la FSH estimula principalmente la espermatogénesis.

La hormona liberadora de gonadotropina aumenta la secreción de hormona luteinizante y hormona estimulante del folículo

La GnRH es un péptido de 10 aminoácidos secretado por neuronas cuyos cuerpos celulares se encuentran en el *núcleos arqueados del hipotálamo*. Las terminaciones de estas neuronas terminan principalmente en la eminencia media del hipotálamo, donde liberan GnRH hacia el sistema vascular portal hipotalámico-hipofisario. Luego, la GnRH se transporta a la glándula pituitaria anterior en la sangre del portal hipofisario y estimula la liberación de las dos gonadotropinas, LH y FSH.

La GnRH se secreta de forma intermitente unos pocos minutos a la vez una vez cada 1 a 3 horas. La intensidad del estímulo de esta hormona se determina de dos formas: (1) por la frecuencia de estos ciclos de secreción y (2) por la cantidad de GnRH liberada con cada ciclo.

La secreción de LH por la glándula pituitaria anterior también es cíclica, y la LH sigue con bastante fidelidad la liberación pulsátil de GnRH. Por el contrario, la secreción de FSH aumenta y disminuye sólo ligeramente con cada fluctuación de la secreción de GnRH; en cambio, cambia más lentamente durante un período de muchas horas en respuesta a cambios a más largo plazo en la GnRH. Debido a la relación mucho más estrecha entre la secreción de GnRH y la secreción de LH, la GnRH también se conoce ampliamente como*Hormona liberadora de LH.*

Hormonas gonadotrópicas: hormona luteinizante y hormona estimulante del folículo

Ambas hormonas gonadotrópicas, LH y FSH, son secretadas por las mismas células, llamadas *gonadótropos,* en la glándula pituitaria anterior. En ausencia de secreción de GnRH del hipotálamo, los gonadótropos de la glándula pituitaria casi no secretan LH o FSH.

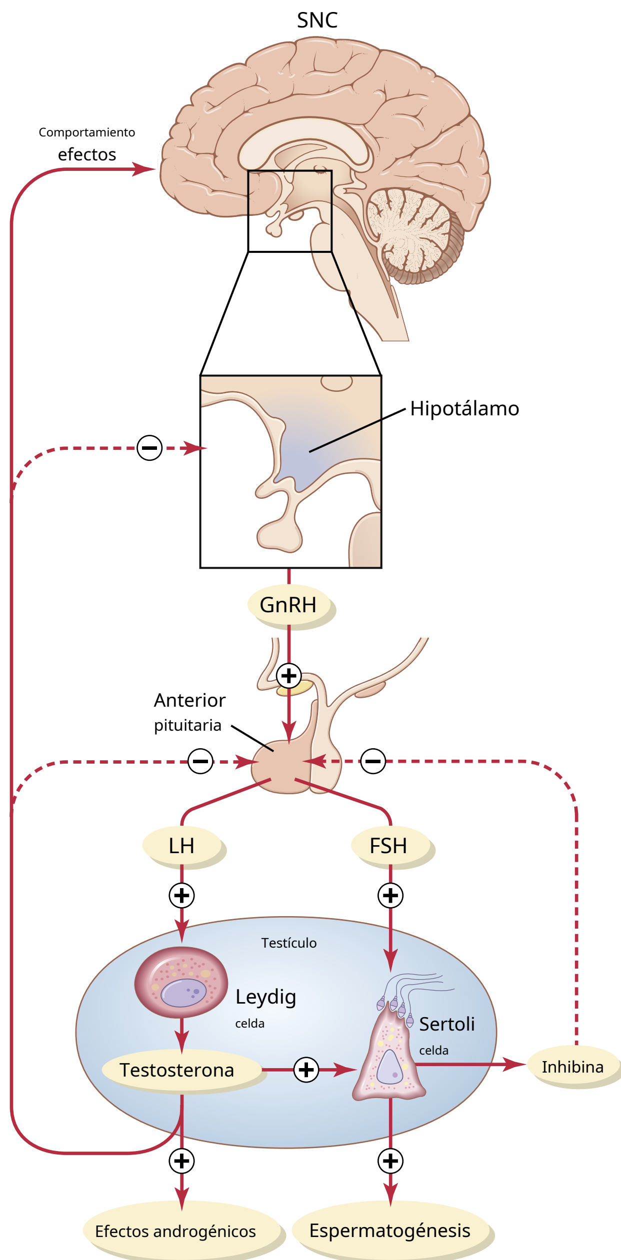


Figura 81-10. Regulación por retroalimentación del eje hipotalámico-pituitario-testicular en varones. Los efectos estimulantes se muestran mediante *signos más,* y los efectos inhibidores de la retroalimentación negativa se muestran por *signos menos.* SNC, sistema nervioso central; FSH, hormona estimulante del folículo; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; LH, hormona luteinizante.

LH y FSH son *glicoproteínas*. Ejercen sus efectos en sus tejidos diana en los testículos principalmente por *activar el sistema de segundo mensajero cíclico del monofosfato de adenosina,* que a su vez activa sistemas enzimáticos específicos en las respectivas células diana.

Regulación de la producción de testosterona por hormona luteinizante. *Testosterona* es secretado por el *células intersticiales de Leydig* en los testículos, pero solo cuando son estimulados por la LH de la glándula pituitaria anterior. Además, la cantidad de testosterona que se secreta aumenta aproximadamente en proporción directa a la cantidad de LH disponible.

Las células de Leydig maduras se encuentran normalmente en los testículos de un niño durante algunas semanas después del nacimiento, pero luego desaparecen hasta después de los 10 años. Sin embargo, la inyección de LH purificada en un niño de cualquier edad o la secreción de LH en la pubertad hace que las células intersticiales testiculares que parecen fibroblastos evolucionen a células de Leydig funcionales.

Inhibición de la secreción hipofisaria anterior de hormonas luteinizantes y estimulantes del folículo por la testosterona: control de retroalimentación negativa de la secreción de testosterona. La testosterona secretada por los testículos en respuesta a la LH tiene el efecto recíproco de inhibir la secreción de LH en la hipófisis anterior (ver **Figura 81-10.**). La mayor parte de esta inhibición probablemente se deba a un efecto directo de la testosterona sobre el hipotálamo para disminuir la secreción de GnRH. Este efecto, a su vez, provoca una disminución correspondiente en la secreción de LH y FSH por la pituitaria anterior, y la disminución de LH reduce la secreción de testosterona por los testículos. Por lo tanto, siempre que la secreción de testosterona se vuelve demasiado grande, este efecto de retroalimentación negativa automática, que opera a través del hipotálamo y la glándula pituitaria anterior, reduce la secreción de testosterona hacia el nivel operativo deseado. Por el contrario, muy poca testosterona permite que el hipotálamo secrete grandes cantidades de GnRH, con un aumento correspondiente en la secreción de LH y FSH de la hipófisis anterior y el consiguiente aumento en la secreción testicular de testosterona.

Regulación de la espermatogénesis por la hormona estimulante del folículo y la testosterona

La FSH se une a receptores de FSH específicos unidos a las células de Sertoli en los túbulos seminíferos, lo que hace que las células de Sertoli crezcan y secreten diversas sustancias espermatogénicas. Simultáneamente, la difusión de testosterona (y dihidrotestosterona) en los túbulos seminíferos desde las células de Leydig en los espacios intersticiales también tiene un fuerte efecto trópico sobre la espermatogénesis. Por tanto, tanto la FSH como la testosterona son necesarias para iniciar la espermatogénesis.

Papel de la inhibina en el control por retroalimentación negativa de la actividad de los túbulos seminíferos. Cuando los túbulos seminíferos no producen espermatozoides, la secreción de FSH por la glándula pituitaria anterior aumenta notablemente. Por el contrario, cuando la espermatogénesis avanza con demasiada rapidez, la secreción hipofisaria de FSH disminuye. Se cree que la causa de este efecto de retroalimentación negativa sobre la pituitaria anterior es la secreción por las células de Sertoli de otra hormona llamada *inhibina* (ver **Figura 81-10.**). Esta hormona tiene un fuerte efecto directo sobre la glándula pituitaria anterior para inhibir la secreción de FSH.

La inhibina es una glicoproteína, como la LH y la FSH, con un peso molecular entre 10.000 y 30.000. Se ha aislado de células de Sertoli cultivadas. Su potente efecto inhibidor sobre

la glándula pituitaria anterior proporciona un importante mecanismo de retroalimentación negativa para el control de la espermatogénesis, que opera simultáneamente y en paralelo con el mecanismo de retroalimentación negativa para el control de la secreción de testosterona.

La gonadotropina coriónica humana secretada por la placenta durante el embarazo estimula la secreción de testosterona por los testículos fetales

Durante el embarazo, la hormona *gonadotropina coriónica humana* (hCG) es secretada por la placenta y circula en la madre y en el feto. Esta hormona tiene casi los mismos efectos sobre los órganos sexuales que la LH.

Durante el embarazo, si el feto es varón, la hCG de la placenta hace que los testículos del feto secreten testosterona. Esta testosterona es fundamental para promover la formación de los órganos sexuales masculinos, como se señaló anteriormente. Discutimos la hCG y sus funciones durante el embarazo con mayor detalle enCapítulo 83.

Pubertad y regulación de su inicio

El inicio del inicio de la pubertad ha sido un misterio durante mucho tiempo, pero ahora se ha determinado que *Durante la infancia, el hipotálamo no secreta cantidades significativas de GnRH.*. Una de las razones de esto es que, durante la infancia, la menor secreción de hormonas esteroides sexuales ejerce un fuerte efecto inhibidor sobre la secreción hipotalámica de GnRH. Sin embargo, por razones que aún no se comprenden del todo, en el momento de la pubertad, la secreción de GnRH hipotalámica rompe la inhibición infantil y comienza la vida sexual adulta.

Vida sexual masculina adulta y climaterio masculino. Después de pu-berty, las hormonas gonadotrópicas son producidas por la glándula pituitaria masculina por el resto de la vida, y al menos algo de espermatogénesis generalmente continúa hasta la muerte. Sin embargo, muchos hombres comienzan a presentar funciones sexuales que disminuyen lentamente a finales de los 50 o 60 años, especialmente si fuman o son obesos y tienen trastornos cardiovasculares y metabólicos asociados, como hipertensión, aterosclerosis y diabetes mellitus tipo 2. Existe una variación considerable en el declive de la función sexual, y los hombres sanos continúan siendo viriles hasta los 80 y 90 años.

La disminución lenta y gradual de la función sexual también está relacionada, en parte, con una disminución de la secreción de testosterona, como se muestra en **Figura 81-9.**. La disminución de la función sexual masculina se llama*climatérico masculino.*

Anormalidades de la función sexual masculina

La glándula prostática y sus anomalías

La glándula prostática permanece relativamente pequeña durante la infancia y comienza a crecer en la pubertad bajo el estímulo de la testosterona. Esta glándula alcanza un tamaño casi estacionario a la edad de 20 años y permanece en este tamaño hasta la edad de aproximadamente 50 años. En ese momento, en algunos hombres comienza a involucionar, junto con una disminución de la producción de testosterona en los testículos.

Un fibroadenoma prostático benigno se desarrolla con frecuencia en la próstata en muchos hombres mayores y puede causar obstrucción urinaria. Esta hipertrofia no es causada por la testosterona, sino por un crecimiento anormal del tejido prostático.

El cáncer de próstata es un problema diferente que representa alrededor del 2% al 3% de todas las muertes masculinas. Una vez que ocurre el cáncer de la glándula prostática, las células cancerosas generalmente son estimuladas para un crecimiento más rápido por la testosterona y son inhibidas por la extirpación de ambos testículos para que la testosterona no se pueda formar. El cáncer de próstata suele inhibirse mediante la administración de estrógenos. Incluso algunos pacientes que tienen cáncer de próstata que ya ha hecho metástasis en casi todos los huesos del cuerpo pueden tratarse con éxito durante unos meses o años mediante la extirpación de los testículos, la terapia con estrógenos o ambos; después del inicio de esta terapia, las metástasis generalmente disminuyen de tamaño y los huesos cicatrizan parcialmente. Este tratamiento no detiene el cáncer, sino que lo retrasa y, a veces, disminuye en gran medida el dolor óseo severo.

Hipogonadismo en el hombre

Cuando los testículos de un feto masculino no funcionan durante la vida fetal, ninguna de las características sexuales masculinas se desarrolla en el feto. En cambio, se forman órganos femeninos. La razón de esto es que la característica genética básica del feto, ya sea masculino o femenino, es formar órganos sexuales femeninos si no hay hormonas sexuales. Sin embargo, en presencia de testosterona, se suprime la formación de órganos sexuales femeninos y en su lugar se inducen los órganos masculinos.

Cuando un niño pierde los testículos antes de la pubertad, se produce un estado de eunuquismo en el que continúa teniendo órganos sexuales infantiles y otras características sexuales infantiles durante toda la vida. La altura de un eunuco adulto es ligeramente mayor que la de un hombre normal porque las epífisis óseas tardan en unirse, aunque los huesos son bastante delgados y los músculos considerablemente más débiles que los de un hombre normal. La voz es infantil, no hay pérdida de cabello en la cabeza y no ocurre la distribución normal del cabello masculino adulto en la cara y en otros lugares.

Cuando un hombre es castrado después de la pubertad, algunas de sus características sexuales secundarias masculinas vuelven a las de un niño y otras permanecen como masculinas adultas. Los órganos sexuales retroceden levemente en tamaño, pero no a un estado infantil, y la voz retrocede ligeramente desde la calidad de los graves. Sin embargo, hay pérdida de la producción de cabello masculino, pérdida de los huesos masculinos gruesos y pérdida de la musculatura del varón viril.

También en un hombre castrado, los deseos sexuales disminuyen pero no se pierden, siempre que se hayan practicado previamente actividades sexuales. La erección aún puede ocurrir como antes, aunque con menos facilidad, pero es raro que la eyaculación pueda ocurrir, principalmente porque los órganos que forman el semen se degeneran y ha habido una pérdida del deseo psíquico impulsado por la testosterona.

Algunos casos de hipogonadismo son causados por una incapacidad genética del hipotálamo para secretar cantidades normales de GnRH. Esta condición a menudo se asocia con una anomalía simultánea del centro de alimentación del hipotálamo, lo que hace que la persona coma en exceso. En consecuencia, la obesidad se produce junto con el eunuquismo. Un paciente con esta afección se muestra en**Figura 81-11.**; la condición se llama *síndrome adiposogenital, síndrome de Fröhlich,* o *eunuquismo hipotalámico.*

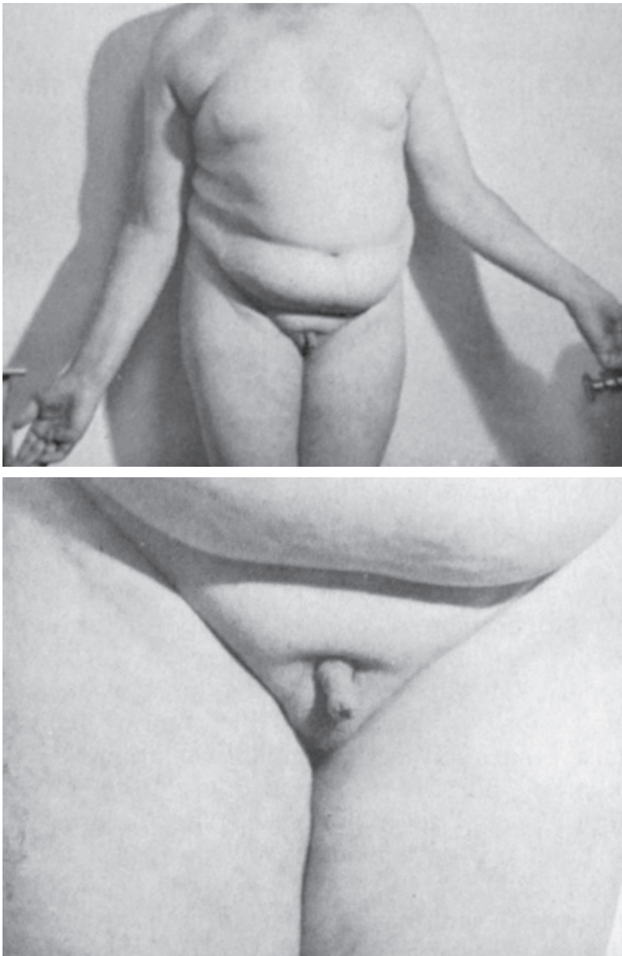


Figura 81-11. Síndrome adiposogenital en un adolescente varón. Tenga en cuenta la obesidad y los órganos sexuales infantiles.*(Cortesía del Dr. Leonard Posey.)*

Tumores testiculares e hipergonadismo en el hombre

Tumores de células de Leydig intersticiales se desarrollan en casos raros en los testículos. Estos tumores a veces producen hasta 100 veces las cantidades normales de testosterona. Cuando estos tumores se desarrollan en niños pequeños, provocan un rápido crecimiento de la musculatura y los huesos, pero también una unión temprana de las epífisis, de modo que la estatura eventual del adulto es en realidad considerablemente menor que la que se habría alcanzado de otro modo. Dichos tumores de células intersticiales también provocan un desarrollo excesivo de los órganos sexuales masculinos, todos los músculos esqueléticos y otras características sexuales masculinas. En el varón adulto, los tumores de células intersticiales pequeñas son difíciles de diagnosticar porque las características masculinas ya están presentes.

Mucho más común que los tumores de células de Leydig intersticiales son *tumores del epitelio germinal.* Debido a que las células germinales son capaces de diferenciarse en casi cualquier tipo de célula, muchos de estos tumores contienen múltiples tejidos, como tejido placentario, cabello, dientes, huesos, piel, etc., todos juntos en la misma masa tumoral llamada *teratoma.* Estos tumores a menudo secretan pocas hormonas, pero si se desarrolla una cantidad significativa de tejido placentario en el tumor, puede secretar grandes cantidades de hCG con funciones similares a las de la LH. Además, estos tumores a veces secretan hormonas estrogénicas y causan la afección llamada *ginecomastia* (crecimiento excesivo de las mamas).

Disfunción eréctil en el hombre

Disfuncion erectil, también llamada “impotencia”, se caracteriza por la incapacidad del hombre para desarrollar o mantener una erección de rigidez suficiente para una relación sexual satisfactoria. Problemas neurológicos, como traumatismos en los nervios parasimpáticos por cirugía de próstata, niveles deficientes de testosterona y algunos *drogas* (p.ej, *nicotina, alcohol,* y *antidepresivos*) también puede contribuir a la disfunción eréctil. En los

hombres mayores de 40 años, la disfunción eréctil es causada con mayor frecuencia por una enfermedad vascular subyacente. Como se discutió anteriormente, el flujo sanguíneo adecuado y la formación de óxido nítrico son esenciales para la erección del pene. Enfermedad vascular, que puede ocurrir como resultado de una*hipertensión, diabetes,* y *aterosclerosis,* reduce la capacidad de dilatación de los vasos sanguíneos del cuerpo, incluidos los del pene. Parte de esta vasodilatación deteriorada se debe a la disminución de la liberación de óxido nítrico.

La disfunción eréctil causada por una enfermedad vascular a menudo se puede tratar con éxito con *fosfodiesterasa-5* (PDE-5) *inhibidores* como sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra) o tadalafil (Cialis). Estos medicamentos aumentan los niveles cíclicos de GMP en el tejido eréctil al inhibir la enzima. *fosfodiesterasa-5,* que degrada rápidamente el GMP cíclico. Por tanto, al inhibir la degradación del GMP cíclico, los inhibidores de PDE-5 potencian y prolongan el efecto del GMP cíclico para provocar la erección.

Función de la glándula pineal en el control de la fertilidad estacional en algunos animales

Desde que se sabe que existe la glándula pineal, se le han atribuido innumerables funciones, que incluyen (1) mejorar el sexo, (2) evitar infecciones, (3) promover el sueño, (4) mejorar el estado de ánimo y (5)) aumentando la longevidad (hasta un 10% a un 25%). Se sabe por anatomía comparada que la glándula pineal es un vestigio remanente de lo que fue un tercer ojo ubicado en la parte alta de la parte posterior de la cabeza en algunos animales inferiores. Muchos fisiólogos se han contentado con la idea de que esta glándula es un remanente no funcional, pero otros han afirmado durante muchos años que desempeña un papel importante en el control de las actividades sexuales y la reproducción.

Ahora, después de años de investigación, parece que la glándula pineal juega un papel regulador en la función sexual y reproductiva. En los animales que dan a luz en determinadas estaciones del año y en los que se ha eliminado la glándula pineal o se han seccionado los circuitos nerviosos a la glándula pineal, se pierden los períodos normales de fertilidad estacional. Para estos animales, dicha fertilidad estacional es importante porque permite el nacimiento de la descendencia en la época del año, generalmente primavera o principios del verano, cuando la supervivencia es más probable. El mecanismo de este efecto no está del todo claro, pero parece ser el siguiente.

Primero, la glándula pineal está controlada por la cantidad de luz o "patrón de tiempo" de luz que ven los ojos cada día. Por ejemplo, en el hámster, más de 13 horas de *oscuridad* cada día activa la glándula pineal, mientras que menos de esa cantidad de oscuridad no la activa, con un equilibrio crítico entre activación y no activación. La vía nerviosa implica el paso de señales luminosas desde los ojos al núcleo supraquiasmal del hipotálamo y luego a la glándula pineal, activando la secreción pineal.

En segundo lugar, la glándula pineal secreta *melatonina* y varias otras sustancias similares. Se cree que la melatonina o una de las otras sustancias pasa a través de la sangre o del líquido del tercer ventrículo a la glándula pituitaria anterior para*disminución* secreción de hormonas gonadotrópicas.

Por tanto, en presencia de secreción de la glándula pineal, la secreción de hormonas gonadotrópicas se suprime en algunas especies de animales y las gónadas se inhiben e incluso involucran parcialmente, que es lo que presumiblemente ocurre durante los primeros meses de invierno, cuando la oscuridad aumenta. Sin embargo, después de unos 4 meses de disfunción, la secreción de hormonas gonadotrópicas rompe el efecto inhibidor de la glándula pineal y las gónadas vuelven a ser funcionales, listas para una plena primavera de actividad.

¿Tiene la glándula pineal una función similar para el control de la reproducción en humanos? Se desconoce la respuesta a esta pregunta. Sin embargo, a veces se presentan tumores en la región de la glándula pineal. Algunos de estos tumores secretan cantidades excesivas de hormonas pineal, mientras que otros son tumores del tejido circundante y presionan la glándula pineal para destruirla. Ambos tipos de tumores a menudo se asocian con la función hipogonadal o hipergonadal, por lo que quizás la glándula pineal desempeñe al menos algún papel en el control del impulso sexual y la reproducción en los seres humanos.

Bibliografía

Allen MS: actividad física como tratamiento complementario para la disfunción eréctil. Nat Rev Urol 16: 553, 2019.

Cipolla-Neto J, Amaral FGD: Melatonina como hormona: nuevos conocimientos fisiológicos y clínicos. Endocr Rev 39: 990, 2018.

Darszon A, Nishigaki T, Beltran C, Treviño CL: Canales de calcio en el desarrollo, maduración y función de los espermatozoides. Physiol Rev 91: 1305, 2011.

Goldman A, Basaria S: Efectos adversos para la salud del uso de andrógenos. Mol Cell Endocrinol 464: 46, 2018.

Grinspon RP, Urrutia M, Rey RA: hipogonadismo central masculino en pediatría: la relevancia de la hormona estimulante del folículo y los marcadores de células de sertoli. Eur Endocrinol 14:67, 2018.

Griswold MD: Espermatogénesis: el compromiso con la meiosis. Physiol Rev 96: 1, 2016.

Hammes SR, Levin ER: Impacto de los estrógenos en hombres y andrógenos en mujeres. J Clin Invest 129: 1818, 2019.

Matsushita S, Suzuki K, Murashima A, et al: Regulación de la masculinización: señalización de andrógenos para el desarrollo de los genitales externos. Nat Rev Urol 15: 358, 2018.

Oatley JM, Brinster RL: La unidad de nicho de células madre de la línea germinal en testículos de mamíferos. Physiol Rev 92: 577, 2012.

Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, et al: Trastornos reproductivos masculinos y tendencias de fertilidad: influencias del medio ambiente y susceptibilidad genética. Physiol Rev 96:55, 2016

Stamatiades GA, Kaiser UB: Regulación de gonadotropinas por GnRH pulsátil: señalización y expresión génica. Mol Cell Endocrinol 463: 131, 2018.

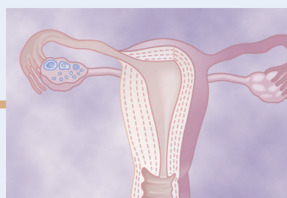
Tchernof A, Brochu D, Maltais-Payette I, et al: Andrógenos y la regulación de la adiposidad y la distribución de la grasa corporal en humanos. Compr Physiol 8: 1253, 2018.

Tournaye H, Krausz C, Oates RD: Conceptos de diagnóstico y terapia para el deterioro reproductivo masculino. Lancet Diabetes Endocrinol 5: 554, 2017.

Tournaye H, Krausz C, Oates RD: Conceptos novedosos en la etiología de la discapacidad reproductiva masculina. Lancet Diabetes Endocrinol 5: 544, 2017.

Yeap BB, Page ST, Grossmann M. Tratamiento con testosterona en hombres mayores: implicaciones clínicas y preguntas sin resolver de los ensayos de testosterona. Lancet Diabetes Endocrinol 6: 659, 2018. Wilhelm D, Palmer

S, Koopman P: Determinación del sexo y desarrollo gonadal en mamíferos. Physiol Rev 87: 1, 2007.



CAPÍTULO 8 2

Fisiología femenina antes del embarazo y Hormonas femeninas

UN ITXIV

Las funciones reproductivas femeninas se pueden dividir en dos fases principales: (1) preparación del cuerpo femenino para la concepción y el embarazo y (2) el período del embarazo en sí. Este capítulo se ocupa de la preparación del cuerpo femenino para el embarazo yCapítulo 83 presenta la fisiología del embarazo y el parto.

ANATOMÍA FISIOLÓGICA DE LOS ÓRGANOS SEXUALES FEMENINOS

Figuras 82-1 y **82-2** muestran los principales órganos del tracto reproductivo femenino humano, incluido el *ovarios, trompas de Falopio* (también llamado *trompas uterinas*), *útero,* y *vagina.* La reproducción comienza con el desarrollo de óvulos en los ovarios. En la mitad de cada ciclo sexual mensual, un solo óvulo es expulsado de un folículo ovárico hacia la cavidad abdominal cerca de los extremos abiertos de las dos trompas de Falopio. Este óvulo luego pasa a través de una de las trompas de Falopio hacia el útero; si ha sido fecundado por un espermatozoide, se implanta en el útero, donde se convierte en un feto, una placenta y membranas fetales y, finalmente, en un bebé.

OOGÉNESIS Y DESARROLLO FOLLICULAR EN LOS OVARIOS

Un huevo en desarrollo *(ovocito)* se diferencia en un maduro huevo *(óvulo)* a través de una serie de pasos llamados *ovogénesis* (**Figura 82-3.**). Durante el desarrollo embrionario temprano, *células germinales primordiales* desde el endodermo dorsal de la yema sacmigrate a lo largo del intestino grueso hasta la superficie externa del ovario, que está cubierto por un epitelio germinal, derivado embriológicamente del epitelio de las crestas germinales. Durante esta migración, las células germinales se dividen repetidamente. Una vez que estas células germinales primordiales alcanzan el epitelio germinal, migran a la sustancia de la corteza ovárica y se convierten en*oogonia* o *óvulos primordiales*. Luego, cada óvulo primordial acumula a su alrededor una capa de células fusiformes del ovario.*estroma* (el tejido de sostén del ovario) y hace que adquieran características epitelioides; estas células epitelioides se denominan *células de la granulosa*. El óvulo rodeado por una sola capa de células de la granulosa se llama*folículo primordial*. En esta etapa, el óvulo aún está inmaduro y se llama*ovocito primario*, requiriendo dos divisiones celulares más antes de que pueda ser fertilizado por un espermatozoide.

La ovogonía en el ovario embrionario completa la replicación mitótica y la primera etapa de la meiosis comienza en el quinto mes de desarrollo fetal. Entonces cesa la mitosis de las células germinales y no se forman ovocitos adicionales. Al nacer, el ovario contiene alrededor de 1 a 2 millones de ovocitos primarios.

La primera etapa de la meiosis comienza durante el desarrollo fetal, pero se detiene en la etapa tardía de la profase I hasta la pubertad, que generalmente ocurre entre los 10 y los 14 años en las mujeres. La primera división meiótica del ovocito se completa después de la pubertad. Cada ovocito se divide en dos células, un óvulo grande*(ovocito secundario)* y un pequeño primero *cuerpo polar*. Cada una de estas células contiene 23 cromosomas duplicados. El primer cuerpo polar puede o no sufrir una segunda división meiótica y luego se desintegra. El óvulo sufre una segunda división meiótica, y después de que las cromátidas hermanas se separan, hay una pausa en la meiosis. Si se fertiliza el óvulo, se produce el paso final de la meiosis y las cromátidas hermanas del óvulo se separan en células.

Cuando el ovario libera el óvulo *(ovulación),* y si se fecunda el óvulo, se produce la meiosis final. La mitad de las cromátidas hermanas permanecen en el óvulo fertilizado y la otra mitad se libera en un segundo cuerpo polar, que luego se desintegra.

En la pubertad, solo quedan unos 300.000 ovocitos en los ovarios, y solo un pequeño porcentaje de estos ovocitos madura. Los miles de ovocitos que no maduran se degeneran. Durante todos los años reproductivos de la vida adulta, entre los 13 y los 46 años de edad en promedio, sólo 400 a 500 de los folículos primordiales se desarrollan lo suficiente para expulsar sus óvulos, uno cada mes; el resto se degenera (es decir, se vuelve*atrésico*). Al final de la capacidad reproductiva (en*menopausia*), solo quedan unos pocos folículos primordiales en los ovarios, e incluso estos folículos degeneran poco después.

SISTEMA HORMONAL FEMENINO

El sistema hormonal femenino, al igual que el sistema hormonal masculino, consta de tres jerarquías de hormonas, de la siguiente manera:

1. Una hormona liberadora hipotalámica, llamada *hormona liberadora de gonadotropina* (GnRH)

2. Las hormonas sexuales de la hipófisis anterior, *hormona estimuladora folicular* (FSH) y *hormona luteinizante* (LH), los cuales se secretan en respuesta a la liberación de GnRH del hipotálamo

3. Las hormonas ováricas, *estrógeno* y *progesterona,* que son secretadas por los ovarios en respuesta a las dos hormonas sexuales femeninas de la glándula pituitaria anterior

Estas diversas hormonas se secretan a ritmos drásticamente diferentes durante las diferentes partes del ciclo sexual mensual femenino. **Figura 82-4.** muestra las concentraciones cambiantes aproximadas de las hormonas gonadotrópicas de la hipófisis anterior FSH y LH (dos curvas inferiores) y de las hormonas ováricas estradiol (estrógeno) y progesterona (dos curvas superiores).

La cantidad de GnRH liberada por el hipotálamo aumenta y disminuye mucho menos drásticamente durante el ciclo sexual mensual. Se secreta en pulsos cortos con un promedio de una vez cada 90 minutos, como ocurre en machos.

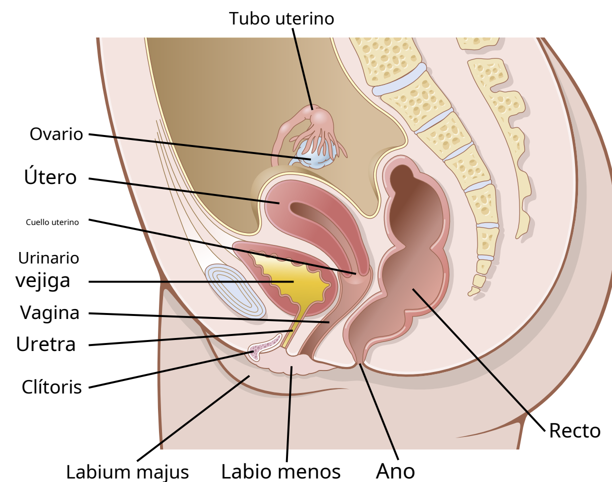


Figura 82-1. Los órganos reproductores femeninos.

CICLO OVÁRICO MENSUAL Y FUNCIÓN DE LAS HORMONAS GONADOTROPICAS

Los años reproductivos normales de la mujer se caracterizan por cambios rítmicos mensuales en las tasas de secreción de hormonas femeninas y los correspondientes cambios físicos en los ovarios y otros órganos sexuales. Este patrón rítmico se llama *ciclo sexual mensual femenino* (o, menos exactamente, el *ciclo menstrual*). La duración del ciclo es de 28 días en promedio. Puede ser tan corto como 20 días o tan largo como 45 días en algunas mujeres, aunque la duración anormal del ciclo se asocia con frecuencia con una disminución de la fertilidad.

El ciclo sexual femenino tiene dos resultados significativos. Primero, solo un*soltero* El óvulo normalmente se libera de los ovarios cada mes, por lo que normalmente solo un feto comenzará a crecer a la vez. En segundo lugar, el endometrio uterino se prepara de antemano para la implantación del óvulo fertilizado en el momento requerido del mes.

HORMONAS GONADOTROPICAS Y SUS EFECTOS EN LOS OVARIOS

Los cambios ováricos que ocurren durante el ciclo sexual dependen completamente de las hormonas gonadotrópicas FSH y LH, que son secretadas por la glándula pituitaria anterior. Tanto la FSH como la LH son pequeñas glicoproteínas que tienen pesos moleculares de aproximadamente 30.000. En ausencia de estas hormonas, los ovarios permanecen inactivos, como es el caso durante la infancia, cuando casi no se secretan hormonas gonadotrópicas hipofisarias. Entre los 9 y los 12 años, la pituitaria comienza a secretar progresivamente más FSH y LH, lo que conduce al inicio de los ciclos sexuales mensuales normales que comienzan entre los 11 y los 15 años. Este período de cambio se llama*pubertad,* y el momento del primer ciclo menstrual se llama *menarquia.*

Durante cada mes del ciclo sexual femenino, hay un aumento y una disminución cíclicos de FSH y LH, como se muestra en la parte inferior de **Figura 82-4.**. Estas variaciones cíclicas

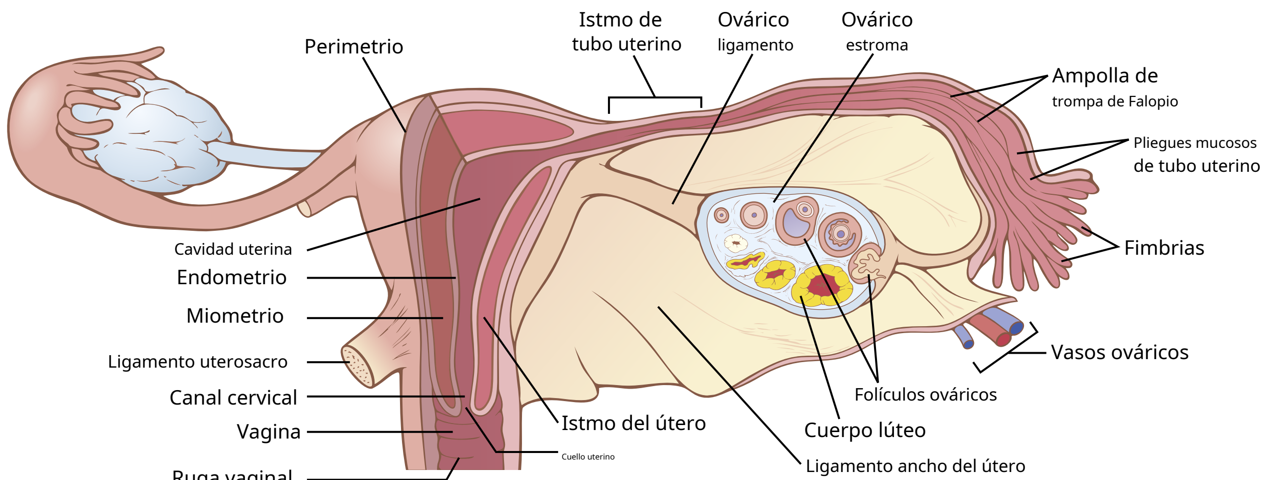


Figura 82-2. Estructuras internas del útero, ovario y trompa uterina.

Ovogénesis

Desarrollo folicular
en el ovario

Antes del nacimiento

Repetido
divisiones celulares

Célula germinal primordial

Migra a ovario
corteza

Células de la granulosa

Oogonium (óvulo primordial)

Folículo primordial

Folículo primario

Al nacer
(1 a 2 millones de ovocitos)

Ovocito primario
(arrestado en profase I)

Cada mes desde
de la pubertad a la menopausia

Meiosis I

Primer cuerpo polar
(degenera)

Ovocito secundario
(detenido en metafase II)

Preovulatorio
folículo (maduro)

Ovulado
ovocito secundario

Ovulación

Esperma

Fertilización

Meiosis II completada
solo si fertilizado

Segundo cuerpo polar
(degenera)

Óvulo (cigoto)

Cuerpo lúteo

Figura 82-3. Ovogénesis y desarrollo folicular.

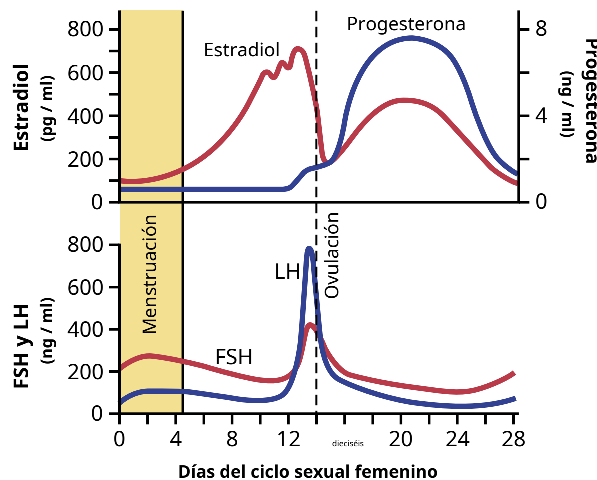


Figura 82-4. Concentraciones plasmáticas aproximadas de gonadotropinas y hormonas ováricas durante el ciclo sexual femenino normal. FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante.

causar cambios ováricos cíclicos, que se explican en las siguientes secciones.

Tanto la FSH como la LH estimulan sus células diana ováricas al combinarse con receptores de FSH y LH altamente específicos en las membranas de las células diana ováricas. A su vez, los receptores activados aumentan las tasas de secreción de las células y, por lo general, también el crecimiento y la proliferación de las células. Casi todos estos efectos estimulantes son el resultado de*Activación del sistema cíclico del segundo mensajero del monofosfato de adenosina.* en el citoplasma celular, lo que provoca la formación de *proteína quinasa*
y múltiples *fosforilaciones de enzimas clave* que estimulan la síntesis de hormonas sexuales, como se explica en Capítulo 75.

CRECIMIENTO DEL FOLÍCULO OVÁRICO: LA FASE FOLICULAR DEL CICLO OVÁRICO

Figura 82-5. muestra las etapas progresivas del crecimiento folicular en los ovarios. Cuando nace una niña,

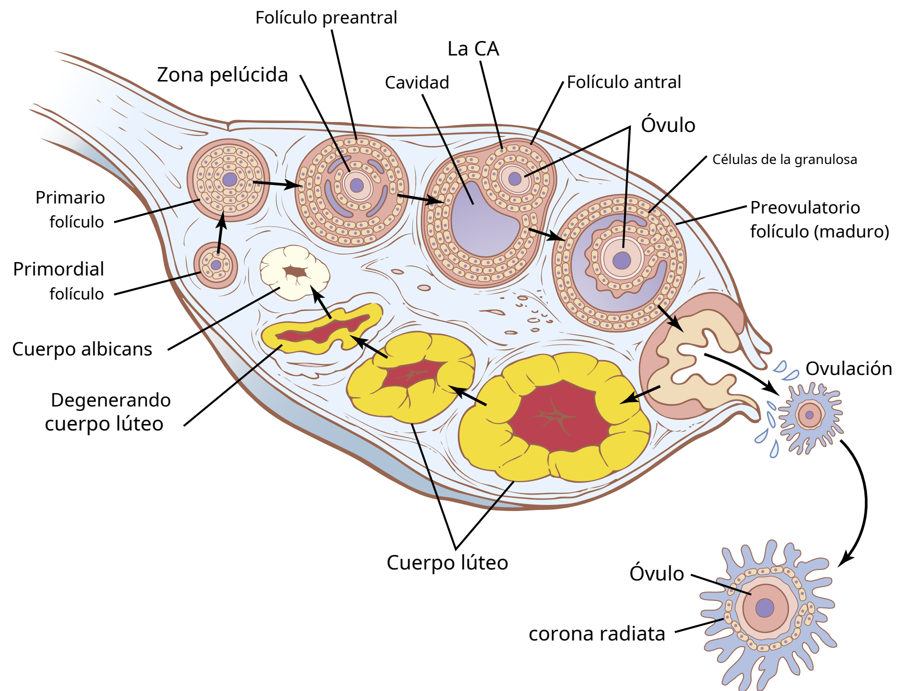


Figura 82-5. Etapas de crecimiento folicular en el ovario, mostrando también la formación del cuerpo lúteo.

cada óvulo está rodeado por una sola capa de células de la granulosa; el óvulo, con esta vaina de células de la granulosa, se llama *folículo primordial,* como se muestra en la figura. A lo largo de la infancia, se cree que las células de la granulosa proporcionan alimento al óvulo y secretan un *factor inhibidor de la maduración de ovocitos* que mantiene al óvulo suspendido en su estado primordial en la etapa profase de división meiótica. Luego, después de la pubertad, cuando la FSH y la LH de la glándula pituitaria anterior comienzan a secretarse en cantidades significativas, los ovarios (junto con algunos de los folículos dentro de ellos) comienzan a crecer.

La primera etapa del crecimiento folicular es el agrandamiento moderado del óvulo, cuyo diámetro aumenta de 2 a 3 veces. A esa etapa le sigue el crecimiento de capas adicionales de células de la granulosa en algunos de los folículos. Estos folículos se conocen como *folículos primarios.*

Desarrollo de folículos antrales y vesiculares. Durante los primeros días de cada ciclo sexual femenino mensual, las concentraciones de FSH y LH secretadas por la glándula pituitaria anterior aumentan de leve a moderadamente, con el aumento de FSH ligeramente mayor que el de LH y precediéndolo por unos pocos días. Estas hormonas, especialmente la FSH, provocan un crecimiento acelerado de 6 a 12 folículos primarios cada mes. El efecto inicial es la rápida proliferación de las células de la granulosa, dando lugar a muchas más capas de estas células. Además, las células fusiformes derivadas del intersticio del ovario se acumulan en varias capas fuera de las células de la granulosa, dando lugar a una segunda masa de células llamada *la CA.* La teca se divide en dos capas. En el *theca interna,* las células adquieren características epitelioides similares a las de las células de la granulosa y desarrollan la capacidad de secretar hormonas sexuales esteroides adicionales (estrógeno y progesterona). La capa exterior, la *la CA* *externa,* se convierte en una cápsula de tejido conectivo altamente vascular que se convierte en la cápsula del folículo en desarrollo.

Después de la fase de crecimiento proliferativa temprana, que dura unos días, la masa de células de la granulosa secreta un *fluido folicular* que contiene una alta concentración de estrógeno, una de las hormonas sexuales femeninas importantes (discutida más adelante). La acumulación de este líquido provoca una *cavidad* aparecer dentro de la masa de células de la granulosa, como se muestra en **Figura 82-5.**.

El crecimiento temprano del folículo primario hasta la etapa antral es estimulado principalmente por FSH sola. Entonces ocurre un crecimiento muy acelerado, lo que lleva a folículos aún más grandes llamados *folículos vesiculares.* Este crecimiento acelerado se debe a los siguientes mecanismos:

1. El estrógeno se secreta en el folículo y hace que las células de la granulosa formen un número creciente de receptores de FSH, lo que provoca un efecto de retroalimentación positiva porque hace que las células de la granulosa sean aún más sensibles a la FSH.
2. La FSH hipofisaria y los estrógenos se combinan para promover los receptores de LH en las células de la granulosa originales, permitiendo así que ocurra la estimulación de la LH además de la estimulación de la FSH y creando un aumento aún más rápido en la secreción folicular.
3. El aumento de estrógenos del folículo más el aumento de LH de la glándula pituitaria anterior actúan juntos para provocar la proliferación de las células tecales foliculares y aumentar su secreción.

Una vez que los folículos antrales comienzan a crecer, su crecimiento ocurre casi explosivamente. El óvulo también aumenta de diámetro de 3 a 4 veces, lo que aumenta el diámetro total del óvulo hasta 10 veces, o un aumento de masa de 1000 veces. A medida que el folículo se agranda, el óvulo permanece

incrustado en una masa de células de la granulosa ubicadas en un polo del folículo.

Solo un folículo madura completamente cada mes y el resto sufre atresia. Después de una semana o más de crecimiento, pero antes de que ocurra la ovulación, uno de los folículos comienza a superar a todos los demás, y los restantes 5 a 11 folículos en desarrollo involucionan (un proceso llamado *atresia*). La causa de la atresia no está clara, pero se ha postulado que es la siguiente: las grandes cantidades de estrógeno del folículo de crecimiento más rápido actúan sobre el hipotálamo para deprimir aún más la secreción de FSH por la glándula pituitaria anterior, bloqueando de esta manera mayor crecimiento de los folículos menos desarrollados. Por lo tanto, el folículo más grande continúa creciendo debido a sus efectos intrínsecos de retroalimentación positiva, mientras que todos los demás folículos dejan de crecer y en realidad involucionan.

Este proceso de atresia es importante porque normalmente permite que solo uno de los folículos crezca lo suficiente cada mes para ovular, lo que generalmente evita que se desarrolle más de un niño con cada embarazo. El folículo único alcanza un diámetro de 1 a 1,5 centímetros en el momento de la ovulación y se llama *folículo maduro.*

Ovulación

La ovulación en una mujer que tiene un ciclo sexual femenino normal de 28 días ocurre 14 días después del inicio de la menstruación. Poco antes de la ovulación, la pared exterior que sobresale del folículo se hincha rápidamente y una pequeña área en el centro de la cápsula folicular, llamada *estigma,* sobresale como un pezón. En otros 30 minutos más o menos, el líquido comienza a salir del folículo a través del estigma y, aproximadamente 2 minutos después, el estigma se rompe ampliamente, lo que permite que un líquido más viscoso, que ha ocupado la parte central del folículo, se evapore hacia afuera. Este líquido viscoso lleva consigo el óvulo rodeado por una masa de varios miles de pequeñas células de la granulosa, llamadas *corona radiata.*

Es necesaria una oleada de hormona luteinizante para la ovulación. La LH es necesaria para el crecimiento folicular final y la ovulación. Sin esta hormona, incluso cuando se dispone de grandes cantidades de FSH, el folículo no progresará a la etapa de ovulación.

Aproximadamente 2 días antes de la ovulación, la tasa de secreción de LH por la glándula pituitaria anterior aumenta notablemente, aumentando de 6 a 10 veces y alcanzando su punto máximo unas 16 horas antes de la ovulación. La FSH también aumenta aproximadamente de 2 a 3 veces al mismo tiempo, y la FSH y la LH actúan sinérgicamente para causar una rápida inflamación del folículo durante los últimos días antes de la ovulación. La LH también tiene un efecto específico sobre las células de la granulosa y la teca, convirtiéndolas principalmente en células secretoras de progesterona. Por lo tanto, la tasa de secreción de estrógenos comienza a disminuir aproximadamente 1 día antes de la ovulación, mientras que comienzan a secretarse cantidades crecientes de progesterona.

Es en este entorno de (1) rápido crecimiento del folículo, (2) disminución de la secreción de estrógenos después de una prolongada fase de secreción excesiva de estrógenos, y (3) iniciación de la secreción de progesterona que ocurre la ovulación. Sin el pico preovulatorio inicial de LH, no se producirá la ovulación.

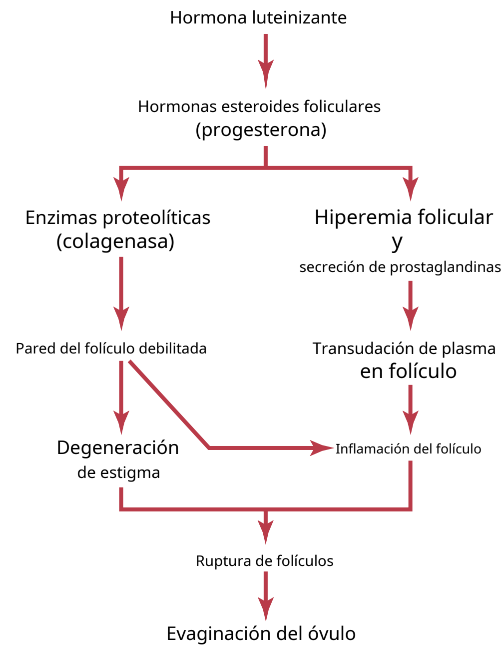


Figura 82-6. El mecanismo postulado de ovulación.

Inicio de la ovulación. Figura 82-6. proporciona un esquema para el inicio de la ovulación, mostrando el papel de la gran cantidad de LH secretada por la glándula pituitaria anterior. Esta LH provoca una rápida secreción de hormonas esteroides foliculares que contienen progesterona. En unas pocas horas, ocurren dos eventos, los cuales son necesarios para la ovulación:

1. El *teca externa* (es decir, la cápsula del folículo) comienza a liberar enzimas proteolíticas de los lisosomas. Estas enzimas provocan la disolución de la pared capsular folicular y el consiguiente debilitamiento de la pared, lo que da como resultado una mayor hinchazón de todo el folículo y la degeneración del estigma.
2. Simultáneamente, hay un rápido crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en la pared del folículo. Al mismo tiempo, las prostaglandinas (hormonas locales que causan vasodilatación) se secretan en los tejidos foliculares.

Estos dos efectos provocan la trasudación del plasma al folículo, lo que contribuye a la inflamación del folículo. Finalmente, la combinación de la hinchazón del folículo y la degeneración simultánea del estigma provoca la ruptura del folículo, con secreción del óvulo.

CORPUS LUTEUM: LA FASE LUTEAL DEL CICLO OVARIO

Durante las primeras horas después de la expulsión del óvulo del folículo, las células remanentes de la granulosa y la teca interna se transforman rápidamente en *células de luteína.* Ellos agrandan

de diámetro dos o más veces y se llenan de inclusiones lipídicas que les dan un aspecto amarillento. Este proceso se llama*luteinización,* y la masa total de células juntas se llama *cuerpo lúteo,* que se muestra en **Figura 82-5.**. Un suministro vascular bien desarrollado también crece hacia el cuerpo lúteo.

los *células de la granulosa* en el cuerpo lúteo se desarrollan extensas retículas endoplásmicas lisas intracelulares que forman grandes cantidades de hormonas sexuales femeninas *progesterona* y *estrógeno* (con más progesterona que estrógeno durante la fase lútea). los*células de teca* forman principalmente los andrógenos *androstenediona* y *testosterona* en lugar de hormonas sexuales femeninas. Sin embargo, la mayoría de estas hormonas también son convertidas por la enzima.*aromatasa* en las células de la granulosa en estrógenos.

El cuerpo lúteo normalmente crece hasta aproximadamente 1,5 centímetros de diámetro, alcanzando esta etapa de desarrollo de 7 a 8 días después de la ovulación. Luego, el cuerpo lúteo comienza a involucionar y finalmente pierde su función secretora y su característica lipídica amarillenta unos 12 días después de la ovulación, convirtiéndose en el*corpus albicans;* durante las siguientes semanas, el cuerpo albicans es reemplazado por tejido conectivo y durante meses se absorbe.

Función luteinizante de la hormona luteinizante. el cambio de células de la granulosa y teca interna en células de luteína depende principalmente de la LH secretada por la glándula pituitaria anterior. De hecho, esta función le da a LH su nombre: "luteinizante", que significa "amarilleo". La luteinización también depende de la extrusión del óvulo del folículo. Un factor aún no caracterizado en el líquido folicular, llamado*factor inhibidor de la luteinización,* parece contener el proceso de luteinización hasta después de la ovulación.

Secreción por el cuerpo lúteo: una función adicional de la hormona luteinizante. El cuerpo lúteo es un órgano altamente secretor, que secreta grandes cantidades de *progesterona* y *estrógeno.* Una vez que la LH (principalmente la secretada durante el pico ovulatorio) ha actuado sobre las células de la granulosa y la teca para causar luteinización, las células de luteína recién formadas pasan por una secuencia de (1) proliferación, (2) agrandamiento y (3) secreción, seguida de por (4) degeneración. Todo esto ocurre en unos 12 días. Como se discutió enCapítulo 83, otra hormona con casi exactamente las mismas propiedades que la LH, *gonadotropina coriónica,* que es secretada por la placenta, puede actuar sobre el cuerpo lúteo para prolongar su vida, por lo general manteniéndolo durante al menos los primeros 2 a 4 meses de embarazo.

Involución del cuerpo lúteo y comienzo del próximo ciclo ovárico. El estrógeno en particular y la progesterona en menor grado, secretada por el cuerpo lúteo durante la fase lútea del ciclo ovárico, tienen fuertes efectos de retroalimentación sobre la glándula pituitaria anterior para mantener bajas tasas de secreción de FSH y LH.

Además, las células de luteína secretan pequeñas cantidades de la hormona. *inhibina,* lo mismo que la inhibina secretada por las células de Sertoli de los testículos masculinos. Esta hormona inhibe la secreción de FSH por la glándula pituitaria anterior. El resultado son concentraciones sanguíneas bajas de FSH y LH, y la pérdida de estas hormonas finalmente hace que el cuerpo lúteo se degenere por completo, un proceso llamado*involución* del cuerpo lúteo.

La involución final normalmente ocurre al final de casi exactamente 12 días de vida del cuerpo lúteo, que es alrededor del día 26 del ciclo sexual femenino normal, 2 días antes de que comience la menstruación. En este momento, el cese repentino de la secreción de estrógeno, progesterona e inhibina por el cuerpo lúteo elimina la inhibición por retroalimentación de la glándula pituitaria anterior, lo que le permite comenzar a secretar cantidades crecientes de FSH y LH nuevamente. La FSH y la LH inician el crecimiento de nuevos folículos, comenzando un nuevo ciclo ovárico. La escasez de secreción de progesterona y estrógeno en este momento también conduce a la menstruación en el útero, que se explicará más adelante.

RESUMEN

Aproximadamente cada 28 días, las hormonas gonadotrópicas de la glándula pituitaria anterior provocan la aparición de 8 a 12 folículos nuevos. Empiezan a crecer en los ovarios. Uno de estos folículos finalmente se vuelve "maduro" y ovula el día 14 del ciclo. Durante el crecimiento de los folículos, se secreta principalmente estrógeno.

Después de la ovulación, las células secretoras del folículo ovulante se convierten en un cuerpo lúteo que secreta grandes cantidades de progesterona y estrógeno. Después de otras 2 semanas, el cuerpo lúteo se degenera, después de lo cual las hormonas ováricas estrógeno y progesterona disminuyen considerablemente y comienza la menstruación. Luego sigue un nuevo ciclo ovárico.

FUNCIONES DE LAS HORMONAS OVÁRICAS: ESTRADIOL Y PROGESTERONA

Los dos tipos de hormonas sexuales ováricas son las *estrógenos* y el *progestinas.* Con mucho, el más importante de los estrógenos es *estradiol,* y, con mucho, la progestina más importante es *progesterona.* Los estrógenos promueven principalmente la proliferación y el crecimiento de células específicas en el cuerpo que son responsables del desarrollo de la mayoría de las características sexuales secundarias de las mujeres. Las progestinas funcionan principalmente para preparar el útero para el embarazo y los senos para la lactancia.

QUÍMICA DE LAS HORMONAS SEXUALES

Estrógenos. En lo normal *no embarazada* En las mujeres, los estrógenos son secretados en cantidades significativas solo por los ovarios, aunque las cortezas suprarrenales también secretan cantidades diminutas. Durante*el embarazo,* La placenta también secreta grandes cantidades de estrógenos, como se describe en Capítulo 83.

Solo tres estrógenos están presentes en cantidades significativas en el plasma de la mujer humana: β-estradiol, estrona y *estriol,* las fórmulas para las cuales se muestran en **Figura 82-7.**. El principal estrógeno secretado por los ovarios es el β-estradiol. También se secretan pequeñas cantidades de estrona, pero la mayor parte se forma en los tejidos periféricos a partir de andrógenos secretados por las cortezas suprarrenales y por las células tecales ováricas. El estriol es un estrógeno débil; es un producto oxidativo derivado tanto del estradiol como de la estrona, y la conversión ocurre principalmente en el hígado.

La potencia estrogénica del β-estradiol es 12 veces mayor que la de la estrona y 80 veces mayor que la del estriol. Teniendo en cuenta estas potencias relativas, se puede ver que el efecto estrogénico total del β-estradiol suele ser muchas veces mayor que el de los otros dos juntos. Por esta razón, el β-estradiol se considera el principal estrógeno, aunque los efectos estrogénicos de la estrona no son despreciables.

Progestinas. Con mucho, la progestina más importante es la progesterona. Sin embargo, pequeñas cantidades de otra progestina, 17α-hidroxiprogesterona, se secretan junto con la progesterona y tienen esencialmente los mismos efectos. Sin embargo, a efectos prácticos, la progesterona generalmente se considera la única progestina importante.

En mujeres no embarazadas, la progesterona generalmente se secreta en cantidades significativas solo durante la última mitad de cada ciclo ovárico, cuando es secretado por el cuerpo lúteo.

Como se discutió en Capítulo 83, grandes cantidades de progreso La placenta también secreta terona durante el embarazo, especialmente después del cuarto mes de gestación.

Síntesis de estrógenos y progestinas. Tenga en cuenta las fórmulas químicas de los estrógenos y la progesterona en **Figura 82-7.** que todos son esteroides. Se sintetizan en los ovarios principalmente a partir del colesterol derivado de la sangre, pero también, en pequeña medida, de la acetil coenzima.
A, múltiples moléculas de las cuales pueden combinarse para formar el núcleo esteroide apropiado.

Durante la síntesis, en primer lugar se sintetizan principalmente progesterona y andrógenos (testosterona y androstenediona); luego, durante la fase folicular del ciclo ovárico, antes de que estas dos hormonas iniciales puedan salir de los ovarios, casi todos los andrógenos y gran parte de la progesterona son convertidos en estrógenos por la enzima *aromatasa* en las células de la granulosa. Debido a que las células de la teca carecen de aromatasa, no pueden convertir los andrógenos en estrógenos. Sin embargo, los andrógenos se difunden fuera de las células de la teca hacia las células de la granulosa adyacentes, donde son convertidos en estrógenos por la aromatasa, cuya actividad es estimulada por la FSH (**Figura 82-8.**).

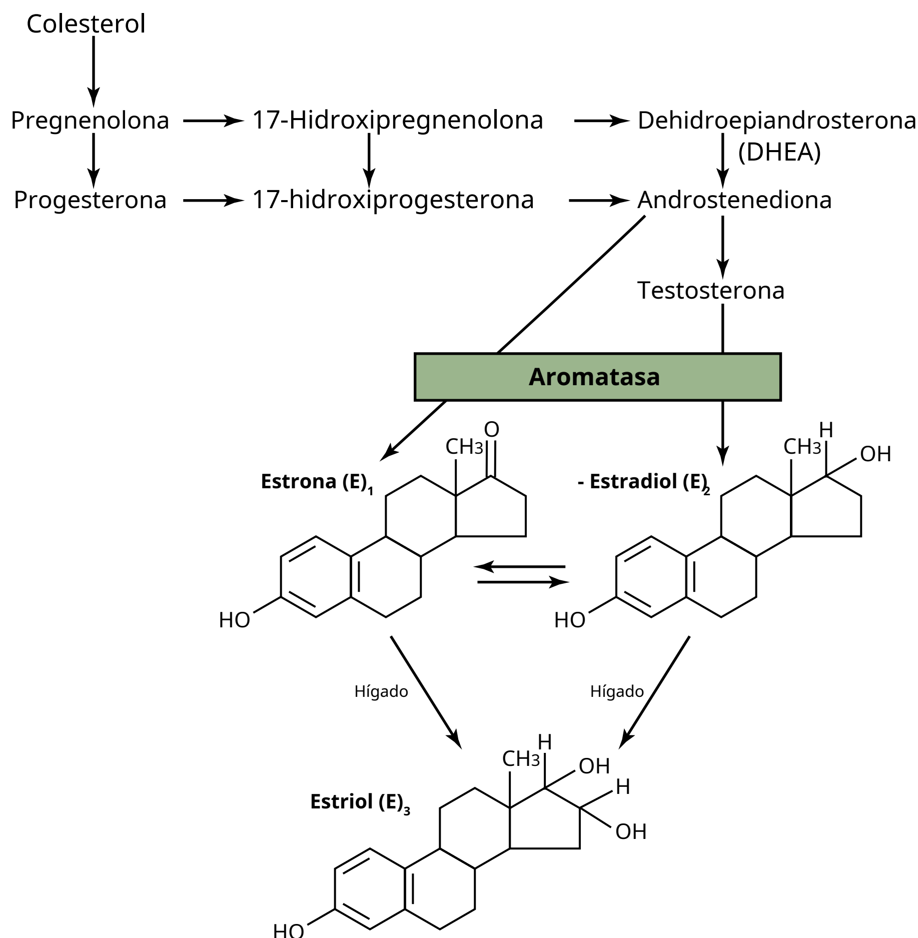


Figura 82-7. Síntesis de las principales hormonas femeninas. Las estructuras químicas de las hormonas precursoras, incluida la progesterona, se muestran en la figura 78-2.

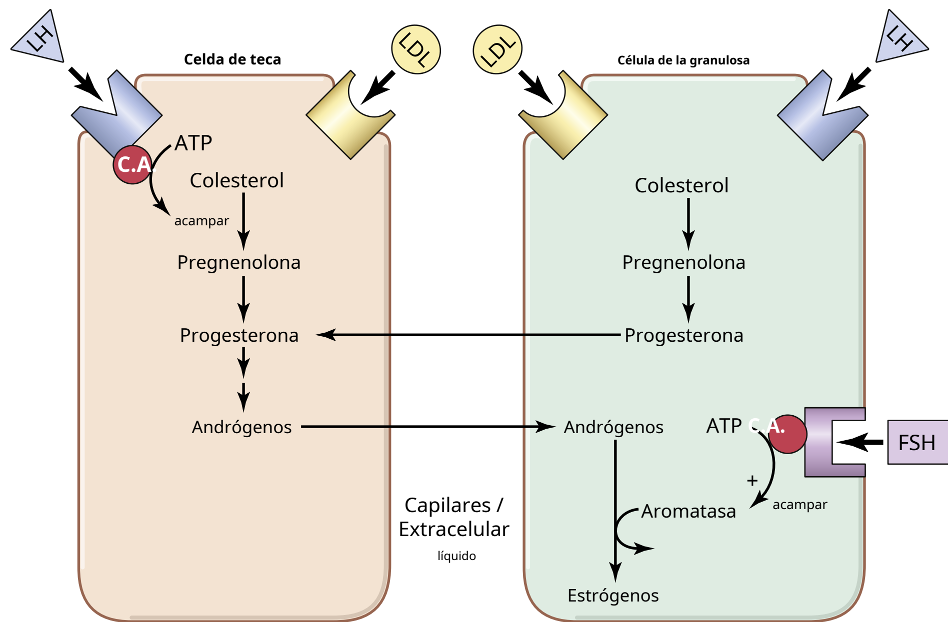


Figura 82-8. Interacción de la teca folicular y las células de la granulosa para la producción de estrógenos. Las células de la teca, bajo el control de la hormona luteinizante (LH), producen andrógenos que se difunden hacia las células de la granulosa. En los folículos maduros, la hormona estimulante del folículo (FSH) actúa sobre las células de la granulosa para estimular la actividad de la aromatasa, que convierte los andrógenos en estrógenos. AC, adenilato ciclasa; ATP, trifosfato de adenosina; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; LDL, lipoproteínas de baja densidad.

Durante la fase lútea del ciclo, se forma demasiada progesterona para que toda ella se convierta, lo que explica la gran secreción de progesterona en la sangre circulante en este momento. Además, los ovarios secretan aproximadamente una quinceava parte de la testosterona en el plasma de la mujer de la que los testículos secretan al plasma del hombre.

Los estrógenos y la progesterona se transportan en la sangre unidos a las proteínas plasmáticas. Tanto los estrógenos como la progesterona se transportan en la sangre unidos principalmente a la albúmina plasmática y a las globulinas que se unen a estrógenos y progesterona específicas. La unión entre estas hormonas y las proteínas plasmáticas es lo suficientemente floja como para que se liberen rápidamente a los tejidos durante un período de 30 minutos aproximadamente.

Funciones del hígado en degradación de estrógenos. El hígado conjuga estrógenos para formar glucurónidos y sulfatos, y aproximadamente una quinta parte de estos productos conjugados se excreta en la bilis; la mayor parte del resto se excreta en la orina. Además, el hígado convierte los potentes estrógenos estradiol y estrona en el estriol estrógeno casi totalmente impotente. Por lo tanto, la función hepática disminuida en realidad*aumenta* la actividad de los estrógenos en el cuerpo, a veces causando *hiperestrinismo.*

Destino de la progesterona. A los pocos minutos de la secreción, casi toda la progesterona se degrada a otros esteroides que no tienen efecto progestacional. Al igual que con los estrógenos, el hígado es especialmente importante para esta degradación metabólica.

El principal producto final de la degradación de la progesterona es *pregnanodiol.* Aproximadamente el 10% de la progesterona original se excreta en la orina de esta forma. Por lo tanto, se puede estimar la tasa de formación de progesterona en el cuerpo a partir de la tasa de excreción.

FUNCIONES DE LOS ESTRÓGENOS: SUS EFECTOS EN EL PRIMARIO Y SEXO FEMENINO SECUNDARIO CARACTERISTICAS

Una función principal de los estrógenos es provocar la proliferación celular y el crecimiento de los tejidos de los órganos sexuales y otros tejidos relacionados con la reproducción.

Efecto de los estrógenos sobre el útero y los órganos sexuales femeninos externos. Durante la infancia, los estrógenos se secretan solo en cantidades mínimas, pero en la pubertad, la cantidad secretada en la mujer bajo la influencia de las hormonas gonadotrópicas hipofisarias aumenta 20 veces o más. En este momento, los órganos sexuales femeninos cambian de los de un niño a los de un adulto. Los ovarios, las trompas de Falopio, el útero y la vagina aumentan de tamaño varias veces. Además, los genitales externos se agrandan, con depósito de grasa en el monte pubis y labios mayores y agrandamiento de los labios menores.

Además, los estrógenos cambian el epitelio vaginal de un tipo cuboidal a uno estratificado, que es considerablemente más resistente al trauma y la infección que el epitelio de células cuboideas prepúberes. Las infecciones vaginales en los niños a menudo se pueden curar mediante la administración de estrógenos simplemente debido al aumento resultante de la resistencia del epitelio vaginal.

Durante los primeros años después de la pubertad, el tamaño del útero aumenta de 2 a 3 veces, pero más importantes que el aumento del tamaño del útero son los cambios que tienen lugar en el endometrio uterino bajo la influencia de los estrógenos. Los estrógenos provocan una marcada proliferación del estroma endometrial y un desarrollo mucho mayor de las glándulas endometriales, lo que posteriormente ayudará a proporcionar nutrición al óvulo implantado. Estos efectos se analizan más adelante en el capítulo en relación con el ciclo endometrial.

Efecto de los estrógenos en las trompas de Falopio. Los efectos de los estrógenos sobre el revestimiento de la mucosa de las trompas de Falopio son similares a sus efectos sobre el endometrio uterino. Hacen que proliferen los tejidos glandulares de este revestimiento y, especialmente importante, hacen que aumente el número de células epiteliales ciliadas que recubren las trompas de Falopio. Además, la actividad de los cilios aumenta considerablemente. Estos cilios siempre laten hacia el útero, lo que ayuda a impulsar al óvulo fertilizado en esa dirección.

Efecto de los estrógenos en las mamas. Los senos primordiales de mujeres y hombres son exactamente iguales. De hecho, bajo la influencia de hormonas apropiadas, el seno masculino durante las primeras 2 décadas de vida puede desarrollarse lo suficiente como para producir leche de la misma manera que el seno femenino.

Los estrógenos causan (1) el desarrollo de los tejidos estromales de las mamas, (2) el crecimiento de un sistema dúctil extenso y (3) la deposición de grasa en las mamas. Los lóbulos y los alvéolos de la mama se desarrollan en cierta medida bajo la influencia de los estrógenos solos, pero son la progesterona y la prolactina las que finalmente completan el crecimiento y la función de estas estructuras.

En resumen, los estrógenos inician el crecimiento de las mamas y del aparato productor de leche. También son responsables del crecimiento característico y la apariencia externa del pecho femenino maduro. Sin embargo, no completan el trabajo de convertir los senos en órganos productores de leche.

Efecto de los estrógenos sobre el esqueleto. Los estrógenos inhiben la actividad osteoclástica en los huesos y, por tanto, estimulan el crecimiento óseo. Como se discutió enCapítulo 80, al menos parte de este efecto se debe a la estimulación de *osteoprotegerina,* que también se llama *factor inhibidor de la osteoclastogénesis,* una citocina que inhibe la resorción ósea.

En la pubertad, cuando la hembra entra en su edad reproductiva, su crecimiento en altura se vuelve rápido durante varios años. Sin embargo, los estrógenos también provocan la unión de las epífisis con los ejes de los huesos largos. Este efecto del estrógeno en la mujer es mucho más fuerte que el efecto similar de la testosterona en el hombre. Como resultado, el crecimiento de la hembra suele cesar varios años antes que el del macho. Una mujer eunuco que carece de producción de estrógeno suele crecer varios centímetros más que una mujer madura normal porque sus epífisis no se unen en el momento normal.

Osteoporosis de los huesos causada por deficiencia de estrógenos en la vejez. Después de la menopausia, los ovarios casi no secretan estrógenos. Esta deficiencia de estrógenos conduce a (1) aumento de la actividad osteoclástica en los huesos, (2) disminución de la matriz ósea y (3) disminución de la deposición de calcio y fosfato óseos. En algunas mujeres, este efecto es extremadamente severo y la condición resultante se llama *osteoporosis,* descrito en Capítulo 80. Debido a que la osteoporosis puede debilitar en gran medida los huesos y provocar fractura ósea, especialmente fractura de vértebras, muchas mujeres posmenopáusicas reciben tratamiento profiláctico con reemplazo de estrógeno para prevenir los efectos osteoporóticos.

Los estrógenos aumentan ligeramente la deposición de proteínas. Los estrógenos provocan un ligero aumento en la proteína corporal total, que se evidencia por un ligero balance positivo de nitrógeno cuando se administran los estrógenos. Este efecto se debe principalmente al efecto promotor del crecimiento del estrógeno en los órganos sexuales, los huesos y algunos otros tejidos del cuerpo. La mayor deposición de proteínas causada por la testosterona es mucho más general y mucho más poderosa que la causada por los estrógenos.

Los estrógenos aumentan el metabolismo corporal y la deposición de grasas. Los estrógenos aumentan ligeramente la tasa metabólica de todo el cuerpo, pero solo alrededor de un tercio del aumento causado por la testosterona. Los estrógenos también provocan el depósito de mayores cantidades de grasa en los tejidos subcutáneos. Como resultado, el porcentaje de grasa corporal en las mujeres es considerablemente mayor que en los hombres cuyos cuerpos contienen más proteínas. Además del depósito de grasa en los senos y tejidos subcutáneos, los estrógenos provocan el depósito de grasa en las nalgas y los muslos, que es característico de la figura femenina.

Los estrógenos tienen poco efecto sobre la distribución del cabello. Los estrógenos no afectan en gran medida la distribución del cabello. Sin embargo, el vello se desarrolla en la región púbica y en las axilas después de la pubertad. Los andrógenos formados en mayores cantidades por las glándulas suprarrenales femeninas después de la pubertad son los principales responsables de este desarrollo del cabello.

Efecto de los estrógenos en la piel. Los estrógenos hacen que la piel desarrolle una textura suave y generalmente lisa, pero aún así, la piel de una mujer es más gruesa que la de un niño o una mujer castrada. Los estrógenos también hacen que la piel se vuelva más vascular, lo que a menudo se asocia con un mayor calor de la piel y un mayor sangrado de las superficies cortadas que el observado en los hombres.

Efecto de los estrógenos sobre el equilibrio electrolítico. La similitud química de las hormonas estrogénicas con las hormonas adrenocorticales se ha discutido previamente. Los estrógenos, como la aldosterona y algunas otras hormonas adrenocorticales, provocan la retención de sodio y agua en los túbulos renales. Este efecto de los estrógenos es normalmente leve y rara vez de importancia, pero durante el embarazo, la tremenda formación de estrógenos por la placenta puede contribuir a la retención de líquidos corporales, como se analiza enCapítulo 83.

FUNCIONES DE LA PROGESTERONA

La progesterona promueve cambios secretores en el útero. Una función importante de la progesterona es *para promover cambios secretores en el endometrio uterino* durante la última mitad del ciclo sexual femenino mensual, preparando así el útero para la implantación del óvulo fecundado.

Esta función se analiza más adelante en relación con el ciclo endometrial del útero.

Además de este efecto sobre el endometrio, la progesterona disminuye la frecuencia e intensidad de las contracciones uterinas, lo que ayuda a prevenir la expulsión del óvulo implantado.

La progesterona promueve la secreción por las trompas de Falopio. La progesterona también promueve una mayor secreción por el revestimiento de la mucosa de las trompas de Falopio. Estas secreciones son necesarias para la nutrición del óvulo fertilizado, dividiendo a medida que atraviesa la trompa de Falopio antes de la implantación.

La progesterona promueve el desarrollo de las mamas. La progesterona promueve el desarrollo de los lóbulos y los alvéolos de las mamas, lo que hace que las células alveolares proliferen, se agranden y se vuelvan secretoras. Sin embargo, la progesterona no hace que los alvéolos secreten leche; como se discutió enCapítulo 83, la leche se secreta solo después de que el pecho preparado es estimulado adicionalmente por *prolactina* de la glándula pituitaria anterior.

La progesterona también hace que los senos se hinchen. Parte de esta hinchazón se debe al desarrollo secretor en los lóbulos y alvéolos, pero parte también se debe a un aumento líquido en el tejido.

CICLO ENDOMETRIAL Y MENSTRUACIÓN MENSUALES

Asociado con la producción cíclica mensual de estrógenos y progesterona por los ovarios hay un ciclo endometrial en el revestimiento del útero que opera a través de las siguientes etapas: (1) proliferación del endometrio uterino; (2) desarrollo de cambios secretores en el endometrio; y (3) descamación del endometrio, que se conoce como*menstruación.* Las diversas fases de este ciclo endometrial se muestran en **Figura 82-9.**. Vea el video 82-1.

La fase proliferativa (fase de estrógenos) del ciclo endometrial ocurre antes de la ovulación. Al comienzo de cada ciclo mensual, la mayor parte del endometrio ha sido descamado por la menstruación. Después de la menstruación, solo queda una capa delgada de estroma endometrial, y las únicas células epiteliales que quedan son las ubicadas en las porciones más profundas restantes de las glándulas y criptas del endometrio.*Bajo la influencia de los estrógenos,* secretadas en cantidades crecientes por el ovario durante la primera parte del ciclo ovárico mensual, las células del estroma y las células epiteliales proliferan rápidamente. La superficie endometrial se reepiteliza dentro de los 4 a 7 días posteriores al comienzo de la menstruación.

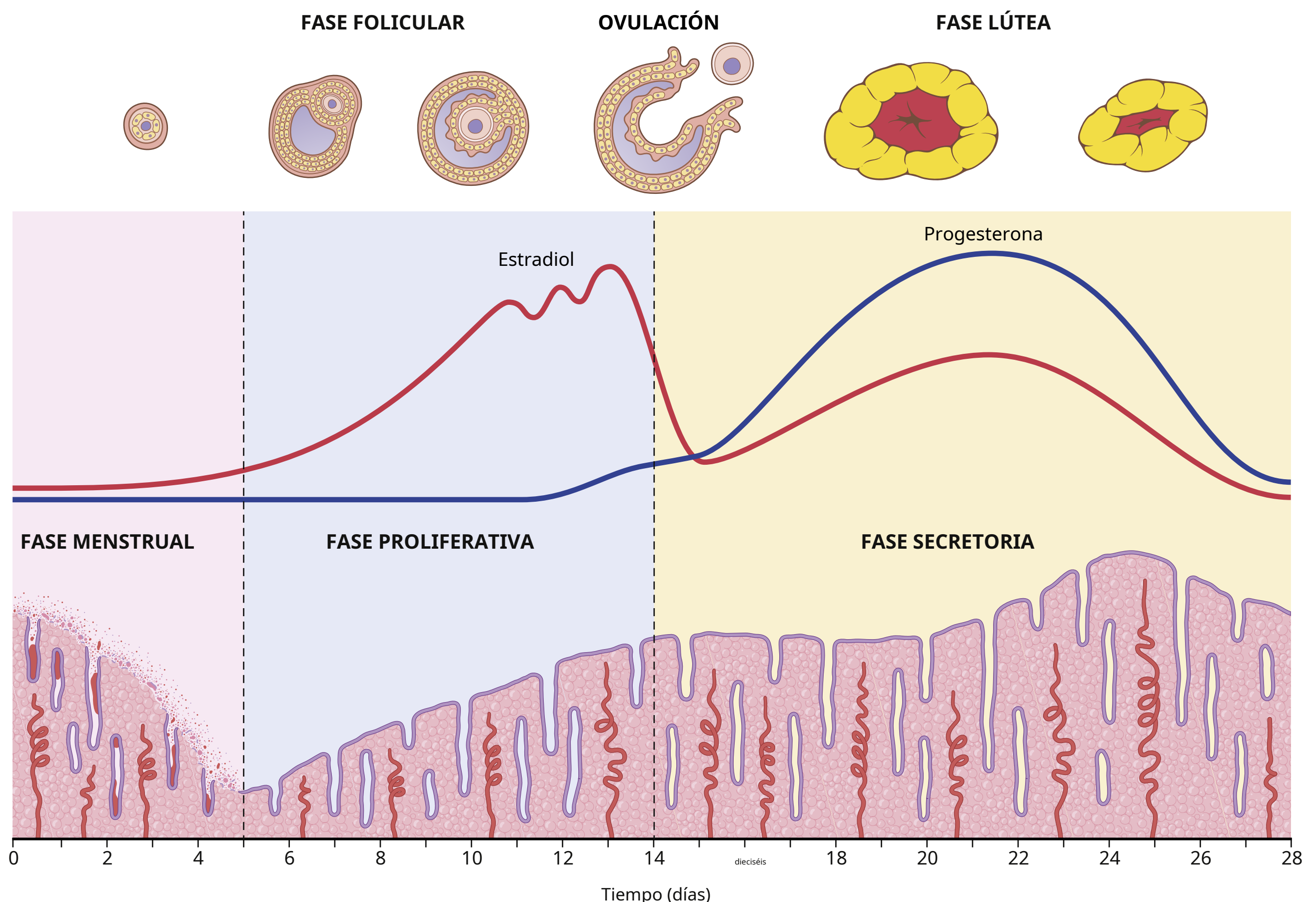


Figura 82-9. Fases del crecimiento del endometrio y la menstruación durante cada ciclo sexual femenino mensual.

Luego, durante la próxima semana y media, antes de que ocurra la ovulación, el endometrio aumenta mucho de grosor, debido al número creciente de células estromales y al crecimiento progresivo de las glándulas endometriales y nuevos vasos sanguíneos hacia el endometrio. En el momento de la ovulación, el endometrio tiene de 3 a 5 milímetros de grosor.

Las glándulas endometriales, especialmente las de la región cervical, secretan una mucosidad fina y fibrosa. Los hilos de moco en realidad se alinean a lo largo del canal cervical, formando canales que ayudan a guiar los espermatozoides en la dirección correcta desde la vagina hacia el útero.

La fase secretora (fase progestacional) del ciclo endometrial ocurre después de la ovulación. Durante la mayor parte de la segunda mitad del ciclo mensual, después de la ovulación, el cuerpo lúteo secreta en grandes cantidades progesterona y estrógeno juntos. Los estrógenos provocan una ligera proliferación celular adicional en el endometrio durante esta fase del ciclo, mientras que la progesterona provoca una inflamación marcada y un desarrollo secretor del endometrio. Las glándulas aumentan en tortuosidad y el exceso de sustancias secretoras se acumula en las células epiteliales glandulares. Además, el citoplasma de las células estromales aumenta, los depósitos de lípidos y glucógeno aumentan enormemente en las células estromales y el suministro de sangre al endometrio aumenta aún más en proporción al desarrollo de la actividad secretora, y los vasos sanguíneos se vuelven muy tortuosos. En el pico de la fase secretora, aproximadamente 1 semana después de la ovulación,

El propósito de todos estos cambios endometriales es producir un endometrio altamente secretor que contiene grandes cantidades de nutrientes almacenados para proporcionar las condiciones adecuadas para la implantación de un endometrio. *fecundado* óvulo durante la segunda mitad del ciclo mensual. Desde el momento en que un óvulo fertilizado ingresa a la cavidad uterina desde la trompa de Falopio (que ocurre de 3 a 4 días después de la ovulación) hasta el momento en que se implanta el óvulo (7 a 9 días después de la ovulación), las secreciones uterinas, llamadas "leche uterina", proporcionan Nutrición para el óvulo en división temprana. Luego, una vez que el óvulo se implanta en el endometrio, las células trofoblásticas de la superficie del óvulo implantado (en la etapa de blastocisto) comienzan a digerir el endometrio y absorber las sustancias almacenadas en el endometrio, lo que hace que grandes cantidades de nutrientes estén disponibles para el embrión implantado temprano. .

Menstruación. Si el óvulo no se fertiliza, aproximadamente 2 días antes del final del ciclo mensual, el cuerpo lúteo del ovario involuciona y las hormonas ováricas (estrógenos y progesterona) disminuyen a niveles bajos de secreción, como se muestra en **Figura 82-9.**. Sigue la menstruación. La menstruación es causada

por la reducción de estrógenos y progesterona, especialmente progesterona, al final del ciclo ovárico mensual. El primer efecto es la disminución de la estimulación de las células endometriales por estas dos hormonas, seguida rápidamente por la involución del endometrio hasta aproximadamente el 65% de su grosor anterior. Entonces, durante Las 24 horas anteriores al inicio de la menstruación, los vasos sanguíneos tortuosos que conducen a las capas mucosas del endometrio se vuelven vasoespásticos, presumiblemente debido a algún efecto de la involución, como la liberación de un material vasoconstrictor, posiblemente uno de los tipos de prostaglandinas vasoconstrictoras que son presente en abundancia en este momento.

El vasoespasmo, la disminución de nutrientes en el endometrio y la pérdida de estimulación hormonal inician la necrosis en el endometrio, especialmente de los vasos sanguíneos. Como resultado, la sangre al principio se filtra en la capa vascular del endometrio y las áreas hemorrágicas crecen rápidamente durante un período de 24 a 36 horas. Gradualmente, las capas externas necróticas del endometrio se separan del útero en los sitios de las hemorragias hasta que, aproximadamente 48 horas después del inicio de la menstruación, todas las capas superficiales del endometrio se han descamado. La masa de tejido descamado y sangre en la cavidad uterina, más los efectos contráctiles de las prostaglandinas u otras sustancias en el descamato en descomposición, actuando todos juntos, inician las contracciones uterinas que expulsan el contenido uterino.

Durante la menstruación normal, se pierden aproximadamente 40 mililitros de sangre y 35 mililitros adicionales de líquido seroso. El fluido menstrual normalmente no se coagula porque un*fibrinolisina* se libera junto con el material endometrial necrótico. Si se produce un sangrado abundante de la superficie uterina, la cantidad de fibrinolisina puede ser insuficiente para evitar la coagulación, lo que da como resultado el paso de coágulos de sangre. Los coágulos de sangre menstruales no son infrecuentes y generalmente ocurren durante los primeros días de la menstruación, cuando el sangrado es mayor; sin embargo, el sangrado excesivo y los grandes coágulos durante la menstruación pueden ser una evidencia clínica de enfermedad uterina.

Dentro de los 4 a 7 días posteriores al inicio de la menstruación, la pérdida de sangre cesa porque, en ese momento, el endometrio se ha reepitelizado.

Leucorrea durante la menstruación. Durante la menstruación, se liberan una gran cantidad de leucocitos, junto con el material necrótico y la sangre. Una sustancia liberada por la necrosis endometrial probablemente causa esta salida de leucocitos. Como resultado de la presencia de estos leucocitos y posiblemente de otros factores, el útero es muy resistente a las infecciones durante la menstruación, aunque las superficies endometriales estén desnudas. Esta resistencia a las infecciones tiene un valor protector extremo.

REGULACIÓN DEL RITMO MENSUAL FEMENINO: INTERPRETACIÓN ENTRE LAS HORMONAS OVAR-IAN Y HIPOTALÁMICO-PITUITARIAS

Ahora que hemos presentado los principales cambios cíclicos que ocurren durante el ciclo sexual femenino mensual, podemos explicar el mecanismo rítmico básico que causa las variaciones cíclicas.

EL HIPOTÁLAMO SECRETA A GNRH, QUE ESTIMULA LA GLÁNDULA PITUITARIA ANTERIOR PARA SECRETAR LH Y FSH

Como se discutió en Capítulo 75, la secreción de la mayoría de las hormonas de la hipófisis anterior está controlada por las “hormonas liberadoras” que se forman en el hipotálamo y luego se transportan a la glándula pituitaria anterior a través del sistema portal hipotalámico-hipofisario. En el caso de las gonadotropinas, una hormona liberadora, *GnRH,* es importante. Esta hormona ha sido purificada y se ha descubierto que es un decapéptido con la siguiente fórmula:

lu - His - Trp - Ser - Tyr - Gly - Leu - Arg - Pro - Gly - NH_2

La secreción pulsátil intermitente de GnRH por el hipotálamo estimula la liberación pulsátil de LH de la glándula pituitaria anterior. El hipotálamo no secreta GnRH de forma continua, sino que la secreta en pulsos que duran de 5 a 25 minutos que ocurren cada 1 a 2 horas. La curva inferior en**Figura 82-10.** muestra las señales pulsátiles eléctricas en el hipotálamo que provocan la salida pulsátil hipotalámica de GnRH.

Es intrigante que cuando la GnRH se infunde de forma continua para que esté disponible todo el tiempo en lugar de en pulsos, se pierda su capacidad para provocar la liberación de LH y FSH por la glándula pituitaria anterior. Por lo tanto, la naturaleza pulsátil de la liberación de GnRH es esencial para su función.

La liberación pulsátil de GnRH también causa una salida intermitente de secreción de LH aproximadamente cada 90 minutos, que se muestra en la curva superior en **Figura 82-10.**.

Centros hipotalámicos para la liberación de hormona liberadora de gonadotropina. La actividad neuronal que causa la liberación pulsátil de GnRH en humanos ocurre principalmente en el hipotálamo mediobasal, especialmente en los núcleos arqueados de esta área. Las neuronas ubicadas en el área preóptica del hipotálamo anterior también secretan GnRH en cantidades moderadas. Múltiples centros neuronales en el sistema "límbico" del cerebro superior (el sistema de control psíquico) transmiten señales al hipotálamo para modificar la intensidad de la liberación de GnRH y la frecuencia de los pulsos, proporcionando así una explicación parcial de por qué los factores psíquicos a menudo modifican la función sexual femenina. .

EFECTOS DE RETROALIMENTACIÓN NEGATIVA DEL ESTRÓGENO Y LA PROGESTERONA PARA DISMINUIR LA SECRECIÓN DE LH Y FSH

El estrógeno en pequeñas cantidades tiene un fuerte efecto inhibidor sobre la producción de LH y FSH. Además, cuando hay progesterona disponible, el efecto inhibidor del estrógeno se multiplica, aunque la progesterona por sí sola tiene poco efecto (**Figura 82-11.**). Estos

efectos de retroalimentación parecen operar principalmente en la glándula pituitaria anterior directamente, pero también operan en menor grado en el hipotálamo para disminuir la secreción de GnRH, especialmente al alterar la frecuencia de los pulsos de GnRH.

La inhibina del cuerpo lúteo inhibe la secreción de FSH y LH. Además de los efectos de retroalimentación del estrógeno y la progesterona, intervienen otras hormonas, especialmente *inhibina,* que es secretada junto con las hormonas sexuales esteroides por las células de la granulosa del cuerpo lúteo ovárico de la misma manera que las células de Sertoli secretan inhibina en los testículos masculinos (ver **Figura 82-11.**). Esta hormona tiene el mismo efecto en la mujer que en el hombre: inhibe la secreción de FSH y, en menor grado, LH por la glándula pituitaria anterior. Por lo tanto, la inhibina puede ser especialmente importante para causar la disminución de la secreción de FSH y LH al final del ciclo sexual femenino mensual.

EFECTO DE RETROALIMENTACIÓN POSITIVA DEL ESTRÓGENO ANTES DE LA OVULACIÓN: EL SURGIMIENTO PREOVULATORIO DE LA HORMONA LUTEINIZADORA

La glándula pituitaria anterior secreta cantidades mucho mayores de LH durante 1 a 2 días a partir de las 24 a 48 horas.

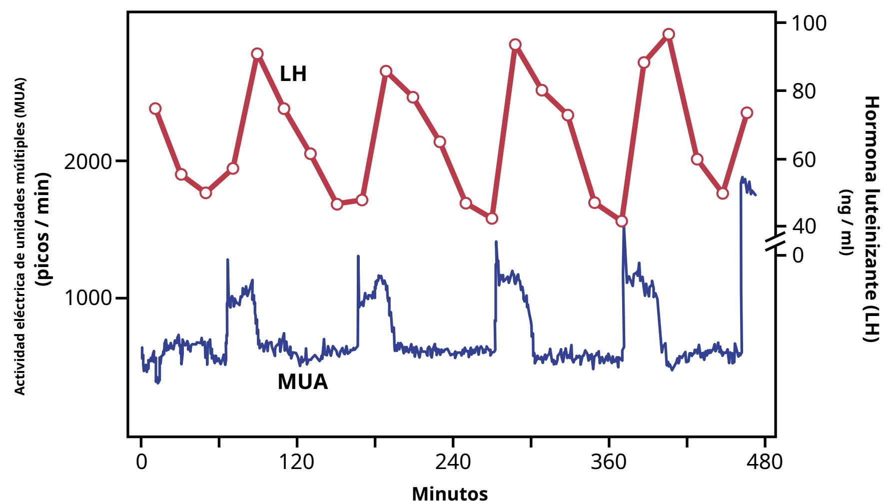


Figura 82-10. Se muestra un cambio pulsátil en la hormona luteinizante (LH) en la circulación periférica de un mononucleótido rhesus ovariectomizado anestesiado con pentobarbital. llave *(línea roja)* y una grabación minuto a minuto de *actividad eléctrica de varias unidades* (MUA) en el hipotálamo mediobasal *(línea azul). (Datos de Wilson RC, Kesner JS, Kaufman JM, et al: correlatos electrofisiológicos centrales de la secreción pulsátil de hormona luteinizante. Neuroendocrinology 39: 256, 1984.)*

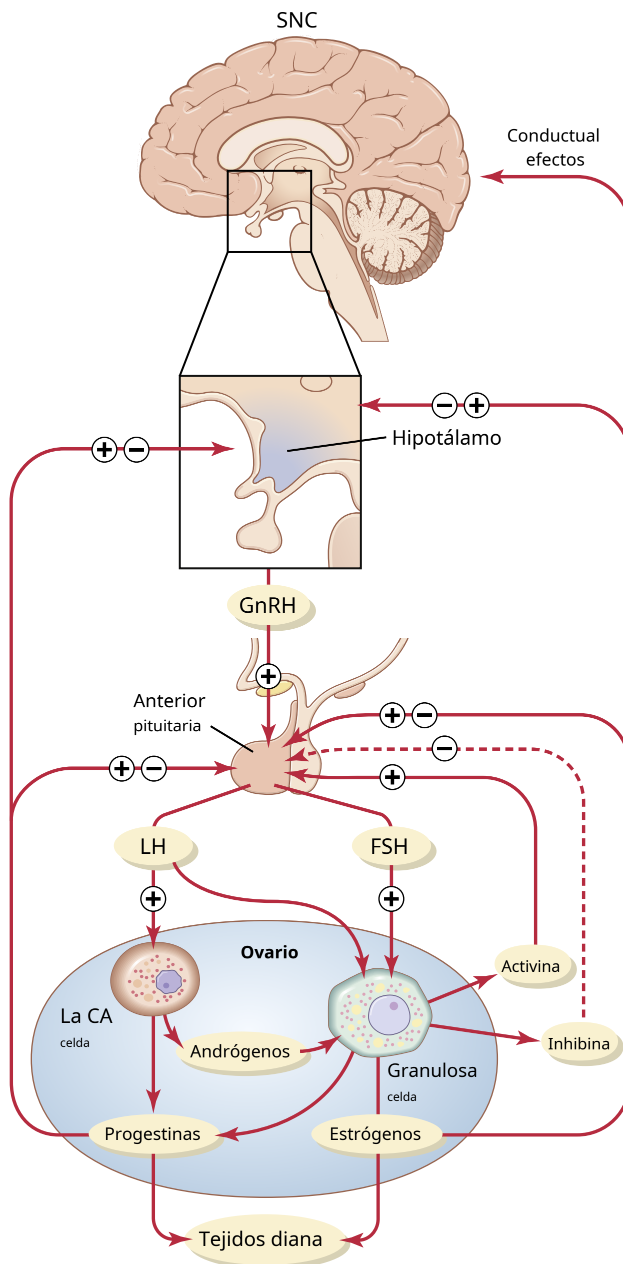


Figura 82-11. Regulación por retroalimentación del eje hipotalámico-pituitario-várico en mujeres. Los efectos estimulantes se muestran mediante signos más (+); los efectos inhibidores de la retroalimentación negativa se muestran mediante signos menos (-). Los estrógenos y las progestinas ejercen efectos de retroalimentación negativa y positiva sobre la pituitaria anterior y el hipotálamo, según la etapa del ciclo ovárico. La inhibina tiene un efecto de retroalimentación negativa sobre la pituitaria anterior, mientras que la activina tiene el efecto opuesto, estimulando la secreción de la hormona estimulante del folículo (FSH) por la pituitaria anterior. SNC, sistema nervioso central; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; LH, hormona luteinizante.

antes de la ovulación. Este efecto se demuestra en**Figura 82-4.** . La figura también muestra un pico preovulatorio mucho menor de FSH.

Los experimentos han demostrado que la infusión de estrógeno en una mujer por encima de una tasa crítica durante 2 a 3 días durante la última parte de la primera mitad del ciclo ovárico provocará un crecimiento rápido y acelerado de los folículos ováricos, así como también aceleración rápida de la secreción de estrógenos ováricos. Durante este período, las secreciones de FSH y LH por la glándula pituitaria anterior se suprimen levemente al principio. La secreción de LH aumenta entonces abruptamente entre 6 y 8 veces y la secreción de FSH aumenta aproximadamente 2 veces. El gran aumento de la secreción de LH provoca la ovulación.

Se desconoce la causa de este repentino aumento en la secreción de LH. Sin embargo, son posibles las siguientes explicaciones:

1. Se ha sugerido que en este punto del ciclo, el estrógeno tiene una peculiar *efecto de retroalimentación positiva* de estimular la secreción hipofisaria de LH y, en menor grado, FSH (ver **Figura 82-11.**), que contrasta fuertemente con el efecto de retroalimentación negativa normal del estrógeno que ocurre durante el resto del ciclo mensual femenino.
2. Las células de la granulosa de los folículos comienzan a secretar cantidades pequeñas pero crecientes de progesterona aproximadamente un día antes del pico preovulatorio de LH, y se ha sugerido que esta secreción podría ser el factor que estimula el exceso de secreción de LH. Sin este pico preovulatorio normal de LH, la ovulación no ocurrirá.

OSCILACIÓN DE RETROALIMENTACIÓN DEL SISTEMA HIPOTALÁMICO-PITUITARIO-OVARIO

Ahora que hemos discutido las interrelaciones de los diferentes componentes del sistema hormonal femenino, podemos explicar la oscilación de retroalimentación que controla el ritmo del ciclo sexual femenino. Parece operar en aproximadamente la siguiente secuencia de tres eventos.

1. *Secreción postovulatoria de hormonas ováricas y depresión de las gonadotropinas hipofisarias.* Entre la ovulación y el comienzo de la menstruación, el cuerpo lúteo secreta grandes cantidades de progesterona y estrógeno, además de inhibina. Todas estas hormonas juntas tienen un efecto combinado de retroalimentación negativa sobre la glándula pituitaria anterior y el hipotálamo, provocando la supresión de la secreción de FSH y LH y disminuyéndolas a sus niveles más bajos alrededor de 3 a 4 días antes del inicio de la menstruación. Estos efectos se muestran en **Figura 82-4.**.
2. *Fase de crecimiento folicular.* De dos a 3 días antes de la menstruación, el cuerpo lúteo ha retrocedido a una involución casi total y la secreción de estrógeno, progesterona e inhibina del cuerpo lúteo disminuye a un reflujo bajo, lo que libera el hipotálamo y la pituitaria anterior del efecto de retroalimentación negativa de estas hormonas. . Por lo tanto, aproximadamente un día después, aproximadamente en el momento en que comienza la menstruación, la secreción pituitaria de FSH comienza a aumentar nuevamente, hasta dos veces; luego, varios días después de que comience la menstruación, la secreción de LH también aumenta ligeramente. Estas hormonas inician el crecimiento de nuevos folículos ováricos y un aumento progresivo de la secreción de estrógenos, alcanzando un pico de estrógeno.

secreción entre 12,5 y 13 días después del inicio del nuevo ciclo sexual mensual femenino. Durante los primeros 11 a 12 días de crecimiento de este folículo, las tasas de secreción hipofisaria de las gonadotropinas FSH y LH disminuyen levemente debido al efecto de retroalimentación negativa, principalmente de los estrógenos, sobre la glándula pituitaria anterior. Luego hay un aumento marcado y repentino en la secreción de LH y, en menor grado, FSH. Este aumento de la secreción es el pico preovulatorio de LH y FSH, seguido de la ovulación.

3. *El pico preovulatorio de LH y FSH provoca la ovulación.* Aproximadamente 11,5 a 12 días después del inicio del ciclo mensual, la disminución de la secreción de FSH y LH se detiene abruptamente. Se cree que el alto nivel de estrógenos en este momento (o el comienzo de la secreción de progesterona por los folículos) causa un efecto estimulante de retroalimentación positiva en la pituitaria anterior, como se explicó anteriormente, lo que conduce a un gran aumento en la secreción de LH y, en menor medida, FSH. Cualquiera que sea la causa de este pico preovulatorio de LH y FSH, el gran exceso de LH conduce tanto a la ovulación como al posterior desarrollo y secreción del cuerpo lúteo. Por lo tanto, el sistema hormonal comienza su nueva ronda de secreciones hasta la siguiente instancia de ovulación.

Ciclos anovulatorios: ciclos sexuales en la pubertad

Si el pico preovulatorio de LH no es de magnitud suficiente, no se producirá la ovulación y se dice que el ciclo es "anovulatorio". Las fases del ciclo sexual continúan, pero se alteran de las siguientes formas:

1. La falta de ovulación provoca un retraso en el desarrollo del cuerpo lúteo, por lo que casi no hay secreción de progesterona durante la última parte del ciclo.
2. El ciclo se acorta varios días, pero el ritmo continúa.

Por lo tanto, es probable que la progesterona no sea necesaria para el mantenimiento del ciclo, aunque puede alterar el ritmo del ciclo.

Los primeros ciclos posteriores al inicio de la pubertad suelen ser anovulatorios, al igual que los ciclos que ocurren varios meses o años antes de la menopausia, presumiblemente porque el aumento de LH no es lo suficientemente potente en estos momentos como para causar la ovulación.

PUBERTAD Y MENARCA

Pubertad significa el inicio de la vida sexual adulta, y *menarquia* significa el comienzo del ciclo de la menstruación. El período de la pubertad es causado por un aumento gradual de la secreción de hormonas gonadotrópicas por parte de la hipófisis, que comienza aproximadamente en el octavo año de vida, como se muestra en Figura 82-12., y generalmente culmina con el inicio de la pubertad y la menstruación entre las edades de 10 y 14 años en las niñas (promedio, 12 años).

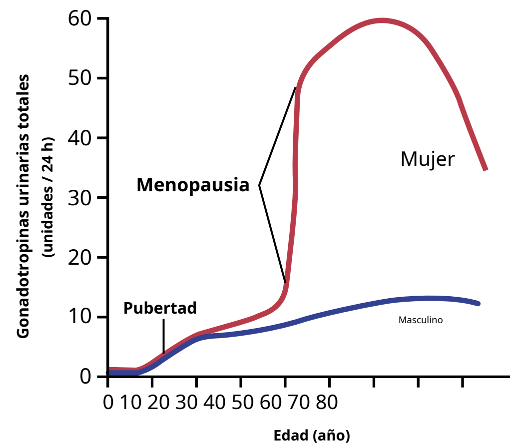


Figura 82-12. Tasas totales de secreción de hormonas gonadotrópicas a lo largo de la vida sexual de seres humanos femeninos y masculinos, mostrando un aumento especialmente abrupto de hormonas gonadotrópicas en la menopausia en la mujer.

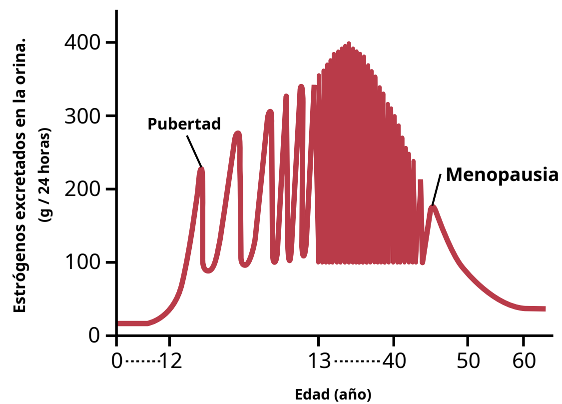


Figura 82-13. Secreción de estrógenos a lo largo de la vida sexual del ser humano femenino.

En la mujer, como en el hombre, la glándula pituitaria y los ovarios infantiles son capaces de funcionar plenamente si se estimulan adecuadamente. Sin embargo, como también ocurre en el hombre, y por razones que no se comprenden, el hipotálamo no secreta cantidades significativas de GnRH durante la niñez. Los experimentos han demostrado que el hipotálamo es capaz de secretar esta hormona, pero falta la señal apropiada de alguna otra área del cerebro para causar la secreción. Por lo tanto, ahora se cree que el inicio de la pubertad es iniciado por algún proceso de maduración que ocurre en otras partes del cerebro, quizás en algún lugar del sistema límbico.

Figura 82-13. muestra (1) los niveles crecientes de secreción de estrógenos en la pubertad, (2) la variación cíclica durante el ciclo sexual mensual, (3) el aumento adicional de la secreción de estrógenos durante los primeros años de vida reproductiva, (4) la disminución progresiva de secreción de estrógenos hacia el final de la vida reproductiva y, finalmente, (5) casi ninguna secreción de estrógenos o progesterona después de la menopausia.

MENOPAUSIA

Entre los 40 y los 50 años, el ciclo sexual suele volverse irregular y, a menudo, no se produce la ovulación. Después de unos cuantos

meses a unos pocos años, el ciclo cesa por completo, como se muestra en Figura 82-13.. El período durante el cual cesa el ciclo y las hormonas sexuales femeninas disminuyen a casi ninguna se llama *menopausia.*

La causa de la menopausia es el "agotamiento" de los ovarios. A lo largo de la vida reproductiva de una mujer, alrededor de 400 de los folículos primordiales se convierten en folículos maduros y ovulan, y cientos de miles de óvulos degeneran. Aproximadamente a los 45 años, solo unos pocos folículos primordiales quedan para ser estimulados por FSH y LH y, como se muestra en Figura 82-13., la producción de estrógenos por los ovarios disminuye a medida que el número de folículos primordiales se acerca a cero. Cuando la producción de estrógenos cae por debajo de un valor crítico, los estrógenos ya no pueden inhibir la producción de FSH y LH. En cambio, como se muestra en Figura 82-12., las gonadotropinas FSH y LH (principalmente FSH) se producen después de la menopausia en cantidades grandes y continuas, pero a medida que los folículos primordiales restantes se vuelven atrésicos, la producción de estrógenos por los ovarios cae prácticamente a cero.

En el momento de la menopausia, una mujer debe reajustar su vida de una que ha sido estimulada fisiológicamente por la producción de estrógenos y progesterona a una sin estas hormonas. La pérdida de estrógenos a menudo causa cambios fisiológicos marcados en la función del cuerpo, que incluyen (1) "sofocos" caracterizados por un enrojecimiento extremo de la piel, (2) sensaciones psíquicas de disnea, (3) irritabilidad, (4) fatiga, (5) ansiedad y (6) disminución de la fuerza y calcificación de los huesos en todo el cuerpo. Estos síntomas son de magnitud suficiente en aproximadamente el 15% de las mujeres como para justificar el tratamiento. La administración diaria de estrógeno en pequeñas cantidades generalmente revierte los síntomas y, al disminuir gradualmente la dosis, las mujeres posmenopáusicas pueden evitar los síntomas graves.

Grandes ensayos clínicos han proporcionado evidencia de que la administración de estrógeno después de la menopausia, aunque mejora muchos de los síntomas de la menopausia, puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular. Como resultado, la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos ya no se prescribe de manera rutinaria para mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la terapia con estrógenos en realidad puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular si se inicia temprano en los años posmenopáusicos. Por lo tanto, actualmente se recomienda que las mujeres posmenopáusicas que están considerando la terapia de reemplazo hormonal deben discutir con sus médicos si los beneficios superan los riesgos.

Anormalidades de la secreción por los ovarios

Hipogonadismo: secreción reducida por los ovarios. La secreción menor de lo normal por parte de los ovarios puede deberse a ovarios mal formados, falta de ovarios u ovarios genéticamente anormales que secretan las hormonas incorrectas debido a la falta de enzimas en las células secretoras. Cuando los ovarios están ausentes desde el nacimiento o cuando dejan de funcionar antes de la pubertad, *eunuquismo femenino* ocurre. En esta condición no aparecen las características sexuales secundarias habituales y los órganos sexuales siguen siendo infantiles. Especialmente característico de esta condición es el crecimiento prolongado de los huesos largos, porque las epífisis no se unen con los ejes tan pronto como lo hacen en una mujer normal. En consecuencia, la mujer eunuco es esencialmente tan alta o quizás incluso un poco más alta que su contraparte masculina de antecedentes genéticos similares.

Cuando se extirpan los ovarios de una mujer completamente desarrollada, los órganos sexuales retroceden hasta cierto punto, de modo que el útero se vuelve de tamaño casi infantil, la vagina se vuelve más pequeña y el epitelio vaginal se adelgaza y se daña fácilmente. Los senos se atrofian y se vuelven colgantes, y el vello púbico se vuelve más delgado. Los mismos cambios ocurren en las mujeres después de la menopausia.

Irregularidad de la menstruación y amenorrea causada por pogonadismo. Como se señaló en la discusión anterior sobre la menopausia, la cantidad de estrógenos producidos por los ovarios debe elevarse por encima de un valor crítico para causar ciclos sexuales rítmicos. En consecuencia, en el hipogonadismo o cuando las gónadas secretan pequeñas cantidades de estrógenos como resultado de otros factores, como *hipotiroidismo,* el ciclo ovárico a menudo no ocurre normalmente. En cambio, pueden pasar varios meses entre los períodos menstruales o la menstruación puede cesar por completo (amenorrea). Los ciclos ováricos prolongados se asocian con frecuencia con el fracaso de la ovulación, presumiblemente debido a la secreción insuficiente de LH en el momento del pico preovulatorio de LH, que es necesario para la ovulación.

Hipersecreción por los ovarios. Hipersecreción extrema de las hormonas ováricas por los ovarios es una entidad clínica poco frecuente porque la secreción excesiva de estrógenos disminuye automáticamente la producción de gonadotropinas por parte de la hipófisis, lo que limita la producción de hormonas ováricas. En consecuencia, la hipersecreción de hormonas feminizantes generalmente se reconoce clínicamente solo cuando se desarrolla un tumor feminizante.

Un raro *tumor de células de la granulosa* puede desarrollarse en un ovario; El desarrollo de este tumor ocurre con más frecuencia después de la menopausia que antes de la menopausia. Estos tumores secretan grandes cantidades de estrógenos, que ejercen los efectos estrogénicos habituales, incluida la hipertrofia del endometrio uterino y el sangrado irregular de este endometrio. De hecho, el sangrado es a menudo la primera y única indicación de que existe tal tumor.

ACTO SEXUAL FEMENINO

Estimulación del Acto Sexual Femenino. Como ocurre con el acto sexual masculino, la realización exitosa del acto sexual femenino depende tanto de la estimulación psíquica como de la estimulación sexual local.

Tener pensamientos sexuales puede conducir al deseo sexual femenino, y esto ayuda mucho en la realización del acto sexual femenino. Dicho deseo se basa en un impulso psicológico y fisiológico, aunque el deseo sexual aumenta en proporción al nivel de hormonas sexuales secretadas. El deseo también cambia durante el ciclo sexual mensual, alcanzando un pico cerca del momento de la ovulación, probablemente debido a los altos niveles de secreción de estrógenos durante el período preovulatorio.

La estimulación sexual local en las mujeres ocurre más o menos de la misma manera que en los hombres porque el masaje y otros tipos de estimulación de la vulva, la vagina y otras regiones perineales pueden crear sensaciones sexuales. El glande del *clítoris* es especialmente sensible para iniciar sensaciones sexuales.

Al igual que en el hombre, las señales sensoriales sexuales se transmiten a los segmentos sacros de la médula espinal a través del nervio pudendo y el plexo sacro. Una vez que estas señales han entrado en la médula espinal, se transmiten al cerebro. Además, los reflejos locales integrados en la médula espinal sacra y lumbar son, al menos en parte, responsables de algunas de las reacciones en los órganos sexuales femeninos.

Erección y lubricación femenina. Ubicado alrededor del introito y extendiéndose hacia el clítoris, hay tejido eréctil casi idéntico al tejido eréctil del pene. Este tejido eréctil, como el del pene, está controlado por los nervios parasimpáticos que atraviesan los nervios erigentes desde el plexo sacro hasta los genitales externos. En las primeras fases de la estimulación sexual, las señales parasimpáticas dilatan las arterias del tejido eréctil, probablemente como resultado de la liberación de acetilcolina, óxido nítrico y polipéptido intestinal vasoactivo en las terminaciones nerviosas. Esto permite una rápida acumulación de sangre en el tejido eréctil de modo que el introito se aprieta alrededor del pene, lo que ayuda al hombre a lograr suficiente estimulación sexual para que se produzca la eyaculación.

Las señales parasimpáticas también pasan a las glándulas de Bartholin bilaterales ubicadas debajo de los labios menores y hacen que secreten moco inmediatamente dentro del introito. Este moco es responsable de gran parte de la lubricación durante las relaciones sexuales, aunque el moco secretado por el epitelio vaginal también proporciona mucha lubricación, y una pequeña cantidad procede de las glándulas uretrales masculinas. Esta lubricación es necesaria durante el coito para establecer una sensación de masaje satisfactoria en lugar de una sensación irritante, que puede ser provocada por una vagina seca. Una sensación de masaje constituye el estímulo óptimo para evocar los reflejos adecuados que culminan en el clímax tanto masculino como femenino.

Orgasmo femenino. Cuando la estimulación sexual local alcanza la máxima intensidad, y especialmente cuando las sensaciones locales son apoyadas por señales de condicionamiento psíquico apropiadas desde el cerebro, se inician reflejos que provocan el orgasmo femenino, también llamado el orgasmo femenino. *clímax femenino.* El orgasmo femenino es análogo a la emisión y la eyaculación en el masculino y puede ayudar a promover la fertilización del óvulo. De hecho, se sabe que la hembra humana es algo más fértil cuando se insemina mediante una relación sexual normal en lugar de mediante métodos artificiales, lo que indica una función importante del orgasmo femenino. Las posibles razones de este fenómeno son las siguientes.

Primero, durante el orgasmo, los músculos perineales de la mujer se contraen rítmicamente, lo que resulta de reflejos de la médula espinal similares a los que provocan la eyaculación en el hombre. Es posible que estos reflejos aumenten la motilidad uterina y de las trompas de Falopio durante el orgasmo, ayudando así a transportar los espermatozoides hacia arriba a través del útero hacia el óvulo; Sin embargo, la información sobre este tema es escasa. Además, el orgasmo parece causar una dilatación del canal cervical hasta por 30 minutos, lo que permite un fácil transporte de los espermatozoides.

En segundo lugar, en muchos animales, la cópula hace que la glándula pituitaria posterior secrete oxitocina; este efecto probablemente está mediado a través de los núcleos amigdaloides del cerebro y luego a través del hipotálamo hasta la pituitaria. La oxitocina provoca un aumento de las contracciones rítmicas del útero, lo que puede aumentar el transporte de los espermatozoides. Se ha demostrado que algunos espermatozoides atraviesan toda la longitud de la trompa de Falopio en la vaca en aproximadamente 5 minutos, una velocidad al menos 10 veces más rápida que la que posiblemente podrían lograr los movimientos de natación de los espermatozoides. Se desconoce si este efecto ocurre en la mujer humana.

Además de los posibles efectos del orgasmo sobre la fecundación, las intensas sensaciones sexuales que se desarrollan durante el orgasmo también pasan al cerebro y provocan una intensa tensión muscular en todo el cuerpo. Después de la culminación del acto sexual, esta tensión da paso durante los minutos siguientes a una sensación de satisfacción caracterizada por una paz relajada, un efecto llamado *resolución.*

Fertilidad femenina

Periodo fértil de cada ciclo sexual. El óvulo permanece viable y capaz de ser fertilizado probablemente no más de 24 horas después de su expulsión del ovario. Por lo tanto, los espermatozoides deben estar disponibles poco después de la ovulación para que se produzca la fertilización. Algunos espermatozoides pueden permanecer fértiles en el tracto reproductivo femenino hasta por 5 días. Por lo tanto, para que tenga lugar la fertilización, las relaciones sexuales deben tener lugar entre 4 y 5 días antes de la ovulación hasta unas pocas horas después de la ovulación. Por lo tanto, el período de fertilidad femenina durante cada mes es corto, alrededor de 4 a 5 días.

Método anticonceptivo rítmico. Uno comúnmente El método anticonceptivo practicado es evitar las relaciones sexuales cerca del momento de la ovulación. La dificultad de este método anticonceptivo es predecir el momento exacto de la ovulación. Sin embargo, el intervalo desde la ovulación hasta el siguiente inicio de la menstruación es casi siempre entre 13 y 15 días. Por lo tanto, si el ciclo menstrual es regular, con una periodicidad exacta de 28 días, la ovulación generalmente ocurre dentro de 1 día después del día 14 del ciclo. Si, por el contrario, la periodicidad del ciclo es de 40 días, la ovulación suele ocurrir dentro de 1 día a partir del día 26 del ciclo. Finalmente, si la periodicidad del ciclo es de 21 días, la ovulación generalmente ocurre dentro de 1 día del séptimo día del ciclo. Por lo tanto, se suele afirmar que evitar las relaciones sexuales 4 días antes del día calculado de ovulación y 3 días después evita la concepción. Sin embargo, dicho método anticonceptivo solo se puede usar cuando la periodicidad del ciclo menstrual es regular. La tasa de fracaso de este método anticonceptivo, que resulta en un embarazo no intencional, puede ser tan alta como del 20% al 25% por año.

Supresión hormonal de la fertilidad: "La píldora"

La administración de estrógeno o progesterona, si se administra en cantidades adecuadas durante la primera mitad del ciclo mensual, puede inhibir la ovulación. La razón de esto es que la administración apropiada de cualquiera de estas hormonas puede prevenir el pico preovulatorio de secreción de LH por la glándula pituitaria, que es esencial para causar la ovulación.

No se comprende completamente por qué la administración de estrógeno o progesterona previene el pico preovulatorio de LH

secreción. Sin embargo, el trabajo experimental ha sugerido que inmediatamente antes de que ocurra la oleada, probablemente se produzca una depresión repentina de la secreción de estrógeno por parte de los folículos ováricos, lo que podría ser la señal necesaria que causa el efecto de retroalimentación posterior en la pituitaria anterior que conduce a la oleada de LH. La administración de hormonas sexuales (estrógenos o progesterona) podría prevenir la depresión hormonal ovárica inicial que podría ser la señal de inicio de la ovulación.

El desafío en el diseño de métodos para la supresión hormonal de la ovulación ha sido desarrollar combinaciones apropiadas de estrógenos y progestinas que supriman la ovulación pero que no causen otros efectos no deseados. Por ejemplo, demasiada cantidad de cualquiera de las dos hormonas puede causar patrones anormales de sangrado menstrual. Sin embargo, el uso de ciertas progestinas sintéticas en lugar de la progesterona, especialmente los 19-noesteroides, junto con pequeñas cantidades de estrógenos, generalmente previene la ovulación pero permite un patrón casi normal de menstruación. Por lo tanto, casi todas las "píldoras" utilizadas para el control de la fertilidad consisten en alguna combinación de estrógenos sintéticos y progestinas sintéticas. La principal razón para usar estrógenos y progestágenos sintéticos es que la*natural* Las hormonas son destruidas casi por completo por el hígado poco tiempo después de ser absorbidas desde el tracto gastrointestinal hacia la circulación portal. Sin embargo, muchos de los *sintético* las hormonas pueden resistir esta propensión destructiva del hígado, lo que permite la administración oral.

Dos de los estrógenos sintéticos más utilizados son *etinilestradiol* y *mestranol*. Entre las progestinas más utilizadas se encuentran *noretindrona, noretinodrel, etinodiol,* y *norgestrel*. El medicamento generalmente se comienza en las primeras etapas del ciclo mensual y se continúa más allá del tiempo en que normalmente ocurriría la ovulación. Luego, se detiene el medicamento, lo que permite que ocurra la menstruación y comience un nuevo ciclo.

La tasa de fracaso, que resulta en un embarazo no intencional, para la supresión hormonal de la fertilidad usando varias formas de la "píldora" es de aproximadamente 8% a 9% por año.

Condiciones anormales que causan esterilidad femenina

Aproximadamente del 5% al 10% de las mujeres son infértiles. Ocasionalmente, no se puede descubrir ninguna anomalía en los órganos genitales femeninos, en cuyo caso se supone que la infertilidad se debe a una función fisiológica anormal del sistema genital o al desarrollo genético anormal de los óvulos.

La causa más común de esterilidad femenina es la falta de ovulación. Este fallo puede deberse a la hiposecreción de hormonas gonadotrópicas, en cuyo caso la intensidad de los estímulos hormonales es simplemente insuficiente para provocar la ovulación, o puede deberse a ovarios anormales que no permiten la ovulación. Por ejemplo, ocasionalmente existen cápsulas ováricas gruesas en la parte exterior de los ovarios, lo que dificulta la ovulación.

Debido a la alta incidencia de anovulación en mujeres estériles, a menudo se utilizan métodos especiales para determinar si se produce la ovulación. Estos métodos se basan principalmente en los efectos de la progesterona en el cuerpo porque el aumento normal en la secreción de progesterona generalmente no ocurre durante la última mitad de los ciclos anovulatorios. En ausencia de efectos progestacionales, se puede suponer que el ciclo es anovulatorio.

Una de estas pruebas consiste simplemente en analizar la orina en busca de un aumento repentino del pregnanodiol, el producto final del metabolismo de la progesterona, durante la última mitad del ciclo sexual; la falta de esta sustancia indica falta de ovulación.

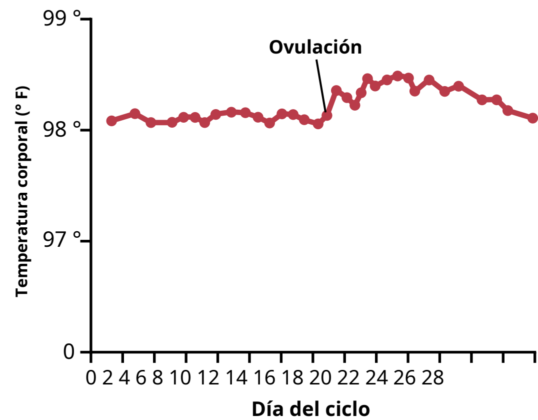


Figura 82-14. Elevación de la temperatura corporal poco después de la ovulación.

Otra prueba común es que la mujer registre su temperatura corporal a lo largo del ciclo. La secreción de progesterona durante la última mitad del ciclo eleva la temperatura corporal alrededor de 0,5 ° F, y el aumento de temperatura se produce de forma abrupta en el momento de la ovulación. Este gráfico de temperatura, que muestra el punto de ovulación, se ilustra en**Figura 82-14.**.

La falta de ovulación causada por la hiposecreción de las hormonas gonadotrópicas hipofisarias a veces puede tratarse mediante la administración en el momento adecuado de *gonadotropina coriónica humana,* una hormona (discutida en Capítulo 83) que se extrae de la placenta humana. Esta hormona, aunque secretada por la placenta, tiene casi los mismos efectos que la LH y, por tanto, es un potente estimulador de la ovulación. Sin embargo, el uso excesivo de esta hormona puede causar la ovulación de muchos folículos simultáneamente, lo que resulta en partos múltiples, un efecto que ha provocado que nazcan hasta ocho bebés (nacidos muertos en muchos casos) de madres tratadas por infertilidad con esta hormona.

Una de las causas más comunes de esterilidad femenina es *endometriosis,* una afección común en la que el tejido endometrial casi idéntico al del endometrio uterino normal crece e incluso menstrúa en la cavidad pélvica que rodea el útero, las trompas de Falopio y los ovarios. La endometriosis causa fibrosis en toda la pelvis, y esta fibrosis a veces envuelve tanto a los ovarios que no se puede liberar un óvulo en la cavidad abdominal. A menudo, la endometriosis ocluye las trompas de Falopio, ya sea en los extremos fimbriados o en cualquier otro lugar a lo largo de su extensión.

Otra causa común de infertilidad femenina es *salpingitis,* es decir, *inflamación de las trompas de Falopio;* esta inflamación provoca fibrosis en las trompas, ocluyéndolas. En el pasado, dicha inflamación se producía principalmente como resultado de una infección gonocócica. Sin embargo, con la terapia moderna, la salpingitis se está convirtiendo en una causa menos frecuente de infertilidad femenina.

Otra causa más de infertilidad es la secreción de moco anormal por el cuello uterino. Por lo general, en el momento de la ovulación, el entorno hormonal del estrógeno provoca la secreción de moco con características especiales que permiten una rápida movilidad de los espermatozoides hacia el útero y, de hecho, guían a los espermatozoides hacia arriba a lo largo de los "hilos" mucosos. Las anomalías del cuello uterino, como una infección o inflamación de bajo grado, o la estimulación hormonal anormal del cuello uterino, pueden provocar un tapón mucoso viscoso que impide la fertilización.

Bibliografía

Abbara A, Clarke SA, Dhillo WS: Nuevos conceptos para inducir la maduración final de los ovocitos en un tratamiento de fertilización in vitro. Endocr Rev 39: 593, 2018.

Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al: Estrógenos y andrógenos en fisiología y fisiopatología esquelética. Physiol Rev 97: 135, 2017.

Anderson RC, Newton CL, Anderson RA, Millar RP: Gonadotropinas y sus análogos: aplicaciones clínicas actuales y potenciales. Endocr Rev 39: 911, 2018.

Arnal JF, Lenfant F, Metivier R, et al: Acciones alfa del receptor de estrógeno nuclear y de membrana: desde la especificidad del tejido hasta las implicaciones médicas. Physiol Rev 97: 1045, 2017.

Berkane N, Liere P, Oudinet JP, et al: Del embarazo a la preeclampsia: un papel clave para los estrógenos. Endocr Rev 38: 123, 2017.

Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P: Repensar los mecanismos, diagnóstico y manejo de la endometriosis. Nat Rev Endocrinol 15: 666, 2019.

Duffy DM, Ko C, Jo M, Brannstrom M, Curry TE: Ovulación: paralelos con los procesos inflamatorios. Endocr Rev 40: 369, 2019. Escobar-Morreale HF: Síndrome de ovario poliquístico: definición, etiología, diagnóstico y tratamiento. Nat Rev Endocrinol 14: 270, 2018. Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, et al: Terapia hormonal para la prevención primaria de afecciones crónicas en mujeres posmenopáusicas: informe de pruebas y revisión sistemática para el Grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU. JAMA 318: 2234, 2017.

Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al: Amenorrea hipotalámica funcional: una guía de práctica clínica de la Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab 102: 1413, 2017.

Hart RJ: Aspectos fisiológicos de la fertilidad femenina: papel del medio ambiente, estilo de vida moderno y genética. Physiol Rev 96: 873, 2016.

Herbison AE: El generador de pulsos de hormona liberadora de gonadotropinas. Endocrinología 159: 3723, 2018.

Hewitt SC, Korach KS: Receptores de estrógeno: nuevas direcciones en el nuevo milenio. Endocr Rev 39: 664, 2018.

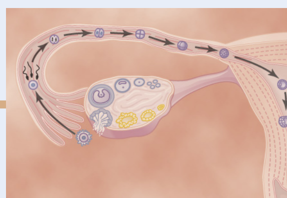
Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, et al: Síntomas de la menopausia: prevalencia global, fisiología e implicaciones. Nat Rev Endocrinol 14: 199, 2018.

Richards JS, Ascoli M: Vías de señalización endocrina, paracrina y autocrina que regulan la ovulación. Trends Endocrinol Metab 29: 313, 2018.

Richards JS, Ren YA, Candelaria N, et al: Reclutamiento, diferenciación e impacto de las células de la teca folicular ovárica en la fertilidad. Endocr Rev 39: 1, 2018.

Robker RL, Hennebold JD, Russell DL: Coordinación de la ovulación y la maduración de los ovocitos: un buen óvulo en el momento adecuado. Endocrinología 159: 3209, 2018.

Stilley JAW, Segaloff DL: acciones de FSH y embarazo: mirando más allá de los receptores de FSH ováricos. Endocrinología 159: 4033, 2018.



CAPÍTULO 8 3

UN ITXIV

Embarazo y lactancia

En los capítulos 81 y 82, se describen las funciones sexuales del macho y la hembra hasta el punto de la fecundación del óvulo. Si el ovulo es fertilizado, una nueva secuencia de eventos llamada*gestación* o *el embarazo* tiene lugar, y el óvulo fecundado finalmente se convierte en un feto a término. El propósito de este capítulo es discutir las primeras etapas del desarrollo del óvulo después de la fertilización y luego discutir la fisiología del embarazo. EnCapítulo 84, se discuten algunos aspectos especiales de la fisiología fetal y de la primera infancia.

MADURACIÓN Y FERTILIZACIÓN DEL ÓVULO

Mientras todavía está en el ovario, el óvulo está en el *ovocito primario* escenario. Poco antes de que se libere del folículo ovárico, su núcleo se divide por meiosis y un*primer cuerpo polar* es expulsado del núcleo del ovocito (ver **Figura 82-3.**). El ovocito primario luego se convierte en el*ovocito secundario.* En este proceso, cada uno de los 23 pares de cromosomas pierde uno de sus socios, que se incorpora en un *cuerpo polar* que es expulsado. Esto deja 23*desemparejado* cromosomas en el ovocito secundario. Es en este momento que el óvulo, que todavía se encuentra en la etapa de ovocito secundario, se ovula en la cavidad abdominal. Luego, casi de inmediato, ingresa al extremo fimbriado de una de las trompas de Falopio.

Entrada del óvulo en la trompa de Falopio (trompa uterina). Cuando ocurre la ovulación, el óvulo, junto con cien o más células de la granulosa adheridas que constituyen el *corona radiata,* se expulsa directamente a la cavidad peritoneal y luego debe entrar en una de las trompas de Falopio (también llamada *trompas uterinas*) para llegar a la cavidad del útero. Los extremos fimbriados de cada trompa de Falopio caen naturalmente alrededor de los ovarios. Las superficies internas de los tentáculos fimbriados están revestidas con epitelio ciliado y el*cilios* son activados por el estrógeno de los ovarios, lo que hace que los cilios laten hacia la abertura, o *ostium,* de la trompa de Falopio afectada. De hecho, se puede ver una corriente fluida lenta que fluye hacia el ostium. De esta manera, el óvulo ingresa a una de las trompas de Falopio.

Aunque uno podría sospechar que muchos óvulos no ingresan a las trompas de Falopio, los estudios de concepción sugieren que hasta el 98% de los óvulos logran esta tarea. De hecho, en algunos casos registrados, las mujeres a las que se les extrajo un ovario y la trompa de Falopio opuesta han tenido varios hijos con relativa facilidad de concepción, lo que demuestra que los óvulos pueden incluso entrar en la trompa de Falopio opuesta.

Fertilización del óvulo. Después de que el hombre eyacula semen en la vagina durante el coito, algunos espermatozoides se transportan en 5 a 10 minutos hacia arriba desde la vagina y a través del útero y las trompas de Falopio hasta el *ampolla* de las trompas de Falopio cerca de los extremos ováricos de las trompas. Este transporte de los espermatozoides es ayudado por las contracciones del útero y las trompas de Falopio estimuladas por las prostaglandinas en el líquido seminal masculino y también por la oxitocina liberada de la glándula pituitaria posterior de la mujer durante su orgasmo. De los casi 500 millones de espermatozoides depositados en la vagina, unos pocos miles logran llegar a cada ampolla.

Fertilización del óvulo (**Figura 83-1.**) normalmente tiene lugar en la ampolla de una de las trompas de Falopio poco después de que tanto el esperma como el óvulo ingresan en la ampolla. Sin embargo, antes de que un espermatozoide pueda ingresar al óvulo, primero debe penetrar las múltiples capas de células de la granulosa adheridas al exterior del óvulo (el*corona radiata*) y luego se unen y penetran en el *zona pelúcida* rodeando el óvulo. Los mecanismos que utiliza el esperma para estos fines se presentan enCapítulo 81.

Una vez que un espermatozoide ha entrado en el óvulo (que todavía se encuentra en la etapa de desarrollo de ovocito secundario), el ovocito se divide nuevamente para formar el *óvulo maduro* suma un *segundo cuerpo polar* que es expulsado (ver **Figura 82-3.**). El óvulo maduro todavía lleva en su núcleo (ahora llamado *pronúcleo femenino*) 23 cromosomas. Uno de estos cromosomas es el cromosoma femenino, conocido como *Cromosoma X*

Mientras tanto, el esperma fertilizante también ha cambiado. Al entrar en el óvulo, su cabeza se hincha para formar una*pronúcleo masculino,* se muestra en la **Figura 83-1.*D***. Posteriormente, los 23 cromosomas no apareados del pronúcleo masculino y los 23 cromosomas no apareados del pronúcleo femenino se alinean para volver a formar un complemento completo de 46 cromosomas (23 pares) en el*óvulo fertilizado* o *cigoto* (ver **Figura 83-1.*mi***).

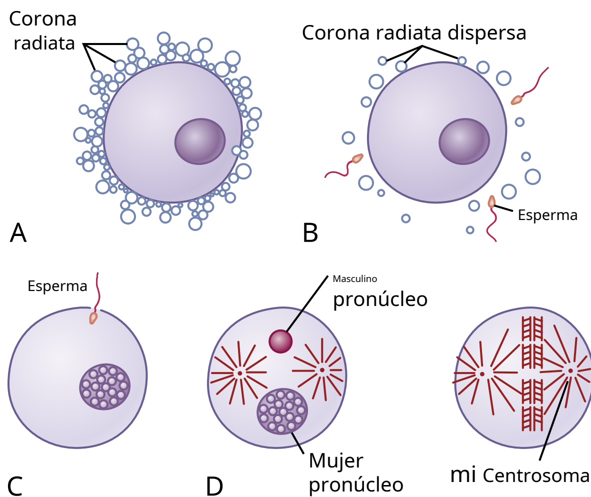


Figura 83-1. Fertilización del óvulo. **A,** El óvulo maduro rodeado por la corona radiata. **B,** Dispersión de la corona radiata. **C,** Entrada de los espermatozoides. **D,** Formación de los pronúcleos masculinos y femeninos. **MI,** Reorganización de un complemento completo de cromosomas y comienzo de la división del óvulo. *(Modificado de Arey LB: Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embriology, 7th ed. Filadelfia: WB Saunders, 1974.)*

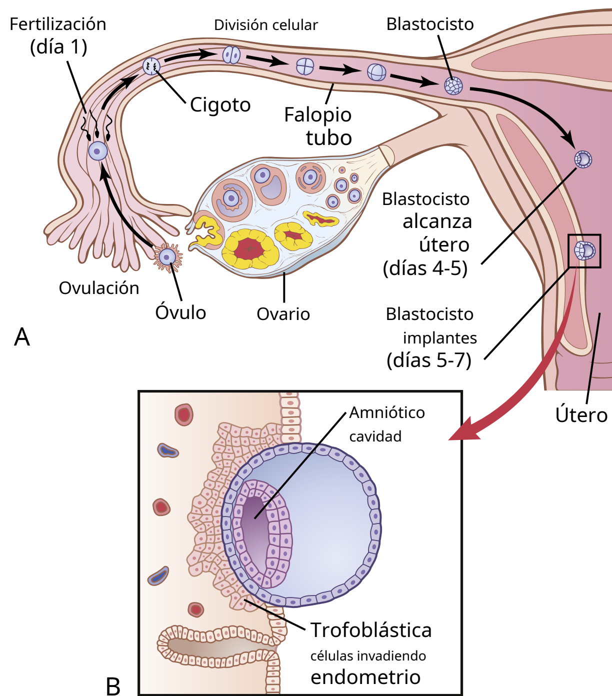


Figura 83-2. A,Ovulación, fertilización del óvulo en la trompa de Falopio e implantación del blastocisto en el útero. **B,** La acción de las células del trofoblasto en la implantación del blastocisto en el endometrio uterino.

¿QUÉ DETERMINA EL SEXO DEL FETO QUE SE CREA?

La mitad de los espermatozoides maduros llevan en su genoma un cromosoma X (el cromosoma femenino) y la otra mitad tiene un cromosoma Y (el cromosoma masculino). Por lo tanto, si un cromosoma X de un espermatozoide se combina con un cromosoma X de un óvulo, dando una combinación XX, nacerá una niña, como se explica enCapítulo 81. Si un cromosoma Y de un espermatozoide se empareja con un cromosoma X de un óvulo, dando una combinación XY, nacerá un hijo varón.

TRANSPORTE DEL ÓVULO FERTILIZADO EN EL TUBO FALOPIANO

Después de que ha ocurrido la fertilización, normalmente se requieren de 3 a 5 días adicionales para el transporte del óvulo fertilizado a través del resto de la trompa de Falopio hacia la cavidad del útero (**Figura 83-2.**). Este transporte se efectúa principalmente por una débil corriente de fluido en el tubo resultante de la secreción epitelial más la acción del epitelio ciliado que recubre el tubo; los cilios siempre laten hacia el útero. Las contracciones débiles de las trompas de Falopio también pueden ayudar al paso del óvulo.

Las trompas de Falopio están revestidas con una superficie criptoide rugosa que impide el paso del óvulo a pesar de la corriente de fluido. También el*istmo* de la trompa de Falopio (los últimos 2 centímetros antes de que la trompa entre en el útero) permanece contraída espásticamente durante los primeros 3 días después de la ovulación. Después de este tiempo, la progesterona en rápido aumento secretada por el cuerpo lúteo ovárico primero promueve el aumento de los receptores de progesterona en las células del músculo liso de la trompa de Falopio; entonces la progesterona activa la receptores, relajando los túbulos y permitiendo la entrada del óvulo en el útero.

Este transporte retardado del óvulo fertilizado a través de la trompa de Falopio permite que ocurran varias etapas de la división celular antes de que el óvulo se divida, ahora llamado *blastocisto* con alrededor de 100 células, ingresa al útero. Durante este tiempo, las células secretoras de las trompas de Falopio producen grandes cantidades de secreciones que se utilizan para la nutrición del blastocisto en desarrollo.

IMPLANTACIÓN DEL BLASTOCISTA EN EL ÚTERO

Después de llegar al útero, el blastocisto en desarrollo suele permanecer en la cavidad uterina de 1 a 3 días más antes de implantarse en el endometrio; por tanto, la implantación ocurre normalmente entre el quinto y el séptimo día después de la ovulación. Antes de la implantación, el blastocisto obtiene su nutrición de las secreciones endometriales uterinas, llamadas "leche uterina".

La implantación resulta de la acción de *células de trofoblasto* que se desarrollan sobre la superficie del blastocisto. Estas células secretan enzimas proteolíticas que digieren y licuan las células adyacentes del endometrio uterino. Algunos de los líquidos y nutrientes liberados son transportados activamente por las mismas células trofoblásticas al blastocisto, lo que agrega más sustento para el crecimiento.**Figura 83-3.** muestra un blastocisto humano implantado temprano con un embrión pequeño. Una vez que ha tenido lugar la implantación, las células del trofoblasto y otras células adyacentes (del blastocisto y del útero)

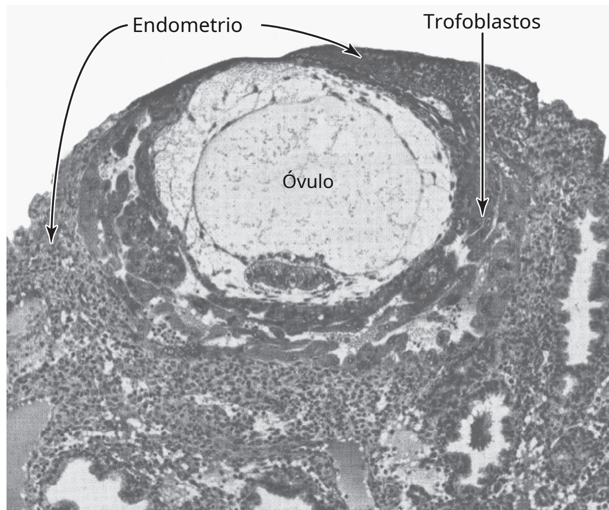


Figura 83-3. Implantación del embrión humano temprano, que muestra digestión trofoblástica e invasión del endometrio. *(Cortesía del Dr. Arthur Hertig.)*

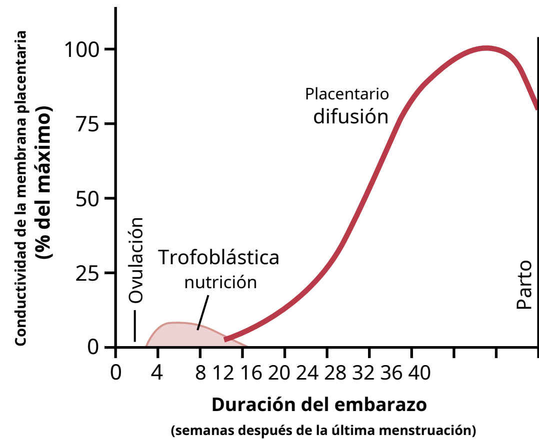


Figura 83-4. Nutrición del feto. La mayor parte de la nutrición temprana se debe a la digestión trofoblástica y la absorción de nutrientes de la decidua endometrial, y esencialmente toda la nutrición posterior se debe a la difusión a través de la membrana placentaria.

endometrio) proliferan rápidamente, formando la placenta y las diversas membranas del embarazo.

NUTRICIÓN TEMPRANA DEL EMBRIÓN

En Capítulo 82, señalamos que la progesterona secretada por el cuerpo lúteo ovárico durante la última mitad de cada ciclo sexual mensual tiene un efecto sobre el endometrio uterino, convirtiendo las células del estroma endometrial en grandes células inflamadas que contienen cantidades extra de glucógeno, proteínas, lípidos e incluso algunos minerales necesarios para el desarrollo de la *conceptus* (el embrión y sus partes adyacentes o membranas asociadas). Luego, cuando el embrión se implanta en el endometrio, la secreción continua de progesterona hace que las células endometriales se hinchen más y almacenen aún más nutrientes. Estas células ahora se llaman*células deciduales,* y la masa total de células se llama *decidua.*

A medida que las células del trofoblasto invaden la decidua, digiriéndola y absorbiéndola, el embrión utiliza los nutrientes almacenados en la decidua para su crecimiento y desarrollo. Durante la primera semana después de la implantación, este es el único medio por el cual el embrión puede obtener nutrientes; el embrión continúa obteniendo al menos parte de su nutrición de esta manera durante hasta 8 semanas, aunque la placenta también comienza a proporcionar nutrición después de aproximadamente el día 16 después de la fertilización (un poco más de 1 semana después de la implantación).

Figura 83-4. muestra este período trofoblástico de nutrición, que gradualmente da paso a la nutrición placentaria.

ANATOMÍA Y FUNCIÓN DE LA PLACENTA

Mientras que los cordones trofoblásticos del blastocisto se adhieren al útero, los capilares sanguíneos crecen hacia los cordones del sistema vascular del embrión recién formado. Aproximadamente 21 días después de la fertilización, la sangre también comienza a ser bombeado por el corazón del embrión humano. Simultaneamente,*senos de sangre* suministrados con sangre de los otros se desarrollan alrededor de la parte exterior de los cordones trofoblásticos. Las células del trofoblasto envían cada vez más proyecciones, que se vuelven*vellosidades placentarias* en el que crecen los capilares fetales. Por lo tanto, las vellosidades, que transportan sangre fetal, están rodeadas por senos que contienen sangre materna.

La estructura final de la placenta se muestra en **Figura 83-5.**. Tenga en cuenta que la sangre del feto fluye a través de dos*arterias umbilicales,* luego en los capilares de las vellosidades, y finalmente de regreso a través de una única *vena umbilical* en el feto. Al mismo tiempo, la sangre de la madre fluye de su *arterias uterinas* en grande *senos maternos* que rodean las vellosidades y luego vuelven a la *venas uterinas* de la madre. La parte inferior de**Figura 83-5.** muestra la relación entre la sangre fetal de cada vellosidad placentaria fetal y la sangre de la madre que rodea el exterior de las vellosidades en la placenta completamente desarrollada.

El área de superficie total de todas las vellosidades de la placenta madura es solo de unos pocos metros cuadrados, muchas veces menor que el área de la membrana pulmonar en los pulmones. Sin embargo, los nutrientes y otras sustancias atraviesan esta membrana placentaria principalmente por difusión de la misma manera que la difusión ocurre a través de las membranas alveolares de los pulmones y las membranas capilares en otras partes del cuerpo.

PERMEABILIDAD PLACENTAL Y CONDUCTANCIA DE DIFUSIÓN DE MEMBRANAS

La función principal de la placenta es proporcionar la difusión de los alimentos y el oxígeno de la sangre de la madre a la sangre del feto y la difusión de los productos excretores del feto a la madre.

En los primeros meses del embarazo, la membrana placentaria todavía es gruesa porque no está completamente desarrollada. Por tanto, su permeabilidad es baja. Además, el área de superficie es pequeña porque la placenta no ha crecido significativamente.

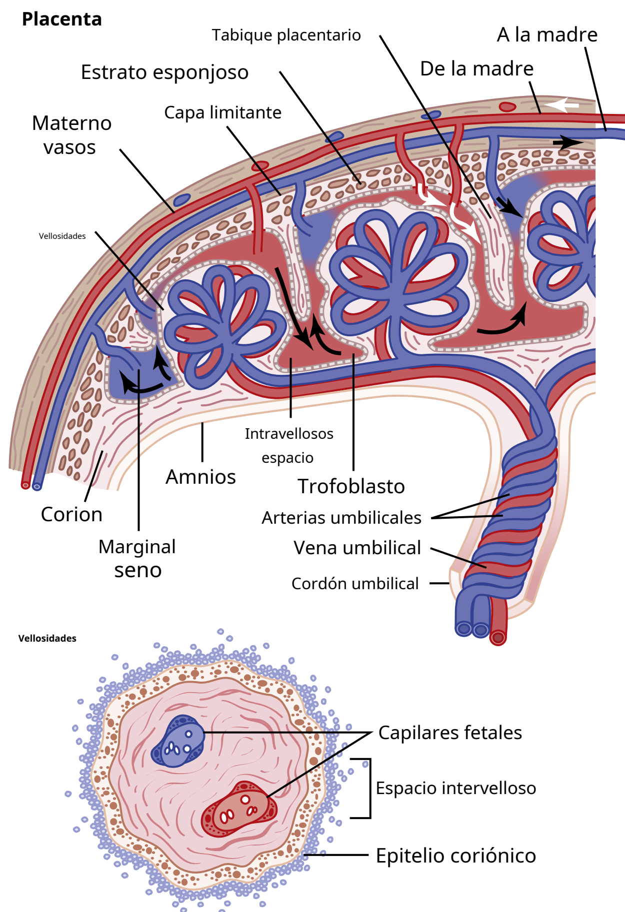


Figura 83-5. *Cima,* Organización de la placenta madura. *Fondo,* Relación de la sangre fetal en los capilares de las vellosidades con la sangre de la madre en los espacios intervellosos.

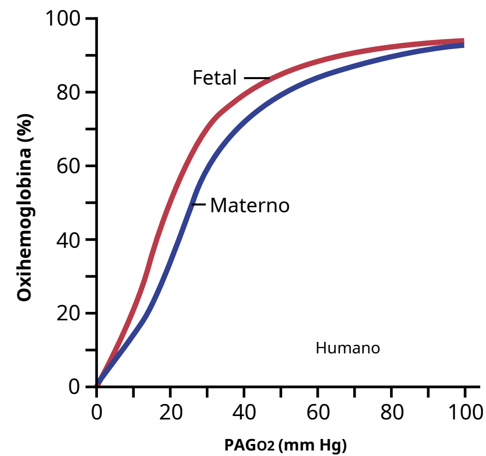


Figura 83-6. Curvas de disociación de oxihemoglobina para madres *(curva azul)* y fetal *(curva roja)* sangre, lo que demuestra que la sangre fetal puede transportar una mayor cantidad de oxígeno que la sangre materna para un determinado sangre Po_2. *(Datos de Metcalfe J, Moll W, Bartels H: intercambio de gases a través de la placenta. Fed Proc 23: 775, 1964.)*

Por lo tanto, la conductancia de difusión total es minúscula al principio. En la última etapa del embarazo, la permeabilidad aumenta debido al adelgazamiento de las capas de difusión de la membrana y porque el área de la superficie se expande muchas veces, lo que aumenta enormemente la difusión placentaria que se muestra en**Figura 83-4.**.

En raras ocasiones, se producen "roturas" en la membrana placentaria, lo que permite que las células sanguíneas fetales pasen a la madre o, incluso con menos frecuencia, que las células de la madre pasen al feto. Afortunadamente, es raro que el feto sangre gravemente en la circulación de la madre debido a una ruptura de la membrana placentaria.

Difusión de oxígeno a través de la membrana placentaria. Casi los mismos principios para la difusión de oxígeno a través de la membrana pulmonar (discutidos en detalle en Capítulo 40) son aplicables para la difusión de oxígeno a través de la membrana placentaria. El oxígeno disuelto en la sangre de los senos maternos grandes pasa a la sangre fetal por *difusión simple,* impulsado por un gradiente de presión de oxígeno de la sangre de la madre a la sangre del feto. Cerca del final del embarazo, la presión parcial media de oxígeno (Po_2) de la sangre de la madre en los senos placentarios es de aproximadamente 50 mmHg, y la Po media$_2$ en la sangre fetal después de que se oxigena en la placenta es de aproximadamente 30 mm Hg. Por tanto, el gradiente de presión medio para la difusión de oxígeno a través de la membrana placentaria es de unos 20 mmHg.

Uno podría preguntarse cómo es posible que un feto obtenga suficiente oxígeno cuando la sangre fetal sale del la placenta tiene una Po_2 de solo 30 mmHg. Hay tres razones hijos por qué incluso este bajo Po_2 es capaz de permitir que la sangre fetal transporte casi tanto oxígeno al tejido fetal demanda como es transportado por la sangre de la madre a sus tejidos.

Primero, la hemoglobina del feto es principalmente *hemoglobina fetal,* que es un tipo de hemoglobina sintetizada en el feto antes del nacimiento. **Figura 83-6.** muestra las curvas de disociación de oxígeno comparativas para la hemoglobina materna y la hemoglobina fetal, lo que demuestra que la curva de la hemoglobina fetal se desplaza a la izquierda de la de la materna hemoglobina. Esto significa que en el Po bajo$_2$ niveles en sangre fetal, la hemoglobina fetal puede transportar entre un 20% y un 50% más oxígeno que la hemoglobina materna.

Segundo, el *La concentración de hemoglobina de la sangre fetal es aproximadamente un 50% mayor que la de la madre.* que es un factor aún más importante para mejorar la cantidad de oxígeno transportado a los tejidos fetales.

Tercero, el *Efecto Bohr,* que se explica en relación con el intercambio de dióxido de carbono y oxígeno en el pulmón en Capítulo 41, proporciona otro mecanismo para mejorar el transporte de oxígeno por la sangre fetal. Es decir, hemoglobina el contenedor puede transportar más oxígeno a un Pco bajo$_2$ de lo que puede en un alto Pco_2. La sangre fetal que ingresa a la placenta transporta grandes cantidades de dióxido de carbono, pero gran parte de este El dióxido se difunde de la sangre fetal a la sangre materna. La pérdida de dióxido de carbono hace que la sangre fetal sea más alcalina, mientras que el aumento de dióxido de carbono en la sangre materna la hace más ácida.

Estos cambios aumentan la capacidad de la sangre fetal para combinarse con el oxígeno y disminuyen la unión de oxígeno de la sangre materna, lo que fuerza aún más oxígeno de la sangre.

sangre materna al tiempo que mejora la absorción de oxígeno por la sangre fetal. Por lo tanto, el cambio de Bohr opera en una dirección en la sangre materna y en la otra dirección en la sangre fetal. Estos dos efectos hacen que el cambio de Bohr sea dos veces más importante aquí que para el intercambio de oxígeno en los pulmones; por lo tanto, se llama*doble efecto de Bohr.*

Por estos tres medios, el feto es capaz de recibir oxígeno más que adecuado a través de la membrana placentaria, a pesar del hecho de que la sangre fetal sale de la placenta. centa tiene un Po_2 de solo 30 mmHg.

El total *capacidad de difusión* de toda la placenta para el oxígeno a término es de aproximadamente 1,2 ml de oxígeno por minuto por mmHg de diferencia de presión de oxígeno a través de la membrana, que se compara favorablemente con la de los pulmones del recién nacido.

Difusión de dióxido de carbono a través de la membrana placentaria. El dióxido de carbono se forma continuamente en los tejidos fetales de la misma manera que se forma en los tejidos maternos, y el único medio para excretar el dióxido de carbono del feto es a través de la placenta hacia la polilla. sangre de er. La presión parcial de dióxido de carbono (Pco_2) de la sangre fetal es de 2 a 3 mm Hg más alta que la del sangre materna. Este pequeño gradiente de presión del dióxido de carbono a través de la membrana es más que suficiente para permitir una difusión adecuada del dióxido de carbono porque la extrema solubilidad del dióxido de carbono en la membrana placentaria permite que el dióxido de carbono se difunda aproximadamente 20 veces más rápido que el oxígeno.

Difusión de productos alimenticios a través de la membrana placentaria. Otros sustratos metabólicos que necesita el feto se difunden en la sangre fetal de la misma manera. **como** oxígeno. Por ejemplo, en las últimas etapas del embarazo, el feto a menudo usa tanta glucosa como la que usa todo el cuerpo de la madre. Para proporcionar esta cantidad de glucosa, las células del trofoblasto que recubren las vellosidades placentarias proporcionan*difusión facilitada* de glucosa a través de la membrana placentaria, es decir, la glucosa es transportada por moléculas transportadoras en las células trofoblásticas de la membrana. Aun así, el nivel de glucosa en la sangre fetal es entre un 20% y un 30% más bajo que el de la sangre materna.

Debido a la alta solubilidad de los ácidos grasos en las membranas celulares, estos ácidos grasos también se difunden de la sangre materna a la sangre fetal, pero más lentamente que la glucosa, por lo que el feto utiliza la glucosa más fácilmente para la nutrición. Además, sustancias como los cuerpos cetónicos y los iones de potasio, sodio y cloruro se difunden con relativa facilidad desde la sangre materna a la sangre fetal.

Excreción de productos de desecho a través de la membrana placentaria. De la misma manera que el dióxido de carbono se difunde de la sangre fetal a la sangre materna, otros productos excretores formados en el feto también se difunden a través de la membrana placentaria hacia la sangre materna y luego se excretan junto con los productos excretores de la madre. Estos productos incluyen especial-ly el *nitrógenos no proteicos* tal como *urea, ácido úrico,* y *creatinina.* El nivel de urea en la sangre fetal es solo ligeramente mayor que el de la sangre materna porque la urea se difunde a través de la membrana placentaria con gran facilidad. Sin embargo, la creatinina, que no se difunde tan fácilmente, tiene una concentración en sangre fetal considerablemente más alta que en la sangre de la madre. Por lo tanto, la excreción del feto depende principalmente, si no completamente, de los gradientes de difusión a través de la membrana placentaria y su permeabilidad y área de superficie. Debido a que hay concentraciones más altas de los productos excretores en la sangre fetal que en la sangre materna, existe una difusión continua de estas sustancias desde la sangre fetal a la sangre materna.

FACTORES HORMONALES EN EL EMBARAZO

Durante el embarazo, la placenta forma cantidades especialmente grandes de *gonadotropina coriónica humana, estrógenos, progesterona,* y *somatomammotropina coriónica humana,* los tres primeros, y probablemente el cuarto también, son todos esenciales para un embarazo normal.

LA GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA CAUSA PERSISTENCIA DEL CORPUS LUTEO Y PREVIENE LA MENSTRUACIÓN

La menstruación ocurre normalmente en una mujer no embarazada aproximadamente 14 días después de la ovulación, momento en el cual la mayor parte del endometrio del útero se desprende de la pared uterina y se expulsa al exterior. Si esto sucede después de la implantación de un óvulo, el embarazo terminará. Sin embargo, este desprendimiento se evita mediante la secreción de*gonadotropina coriónica humana* por los tejidos embrionarios de reciente desarrollo.

Coincidente con el desarrollo de las células del trofoblasto del óvulo fecundado temprano, las células del trofoblasto sincitial secretan gonadotropina coriónica humana en los fluidos de la madre, como se muestra en **Figura 83-7.**. La secreción de esta hormona se puede medir primero en la sangre de 8 a 9 días después de la ovulación, poco después de que el blastocisto se implanta en el endometrio. Luego, la tasa de secreción aumenta rápidamente para alcanzar un máximo alrededor de las 10 a 12 semanas de embarazo y vuelve a disminuir a un valor más bajo entre las 16 y 20 semanas. Continúa en este nivel durante el resto del embarazo.

Función de la gonadotropina coriónica humana. La gonadotropina coriónica humana es una glicoproteína que tiene un peso molecular de aproximadamente 39.000 y tiene la misma estructura molecular y función que la hormona luteinizante secretada por la glándula pituitaria. La función más importante de la gonadotropina coriónica humana es prevenir la involución del cuerpo lúteo al final del ciclo sexual femenino mensual. En cambio, hace que el cuerpo lúteo secrete cantidades aún mayores de sus hormonas sexuales, progesterona y estrógenos, durante los próximos meses. Estas hormonas sexuales previenen la menstruación y causan el endometrio.

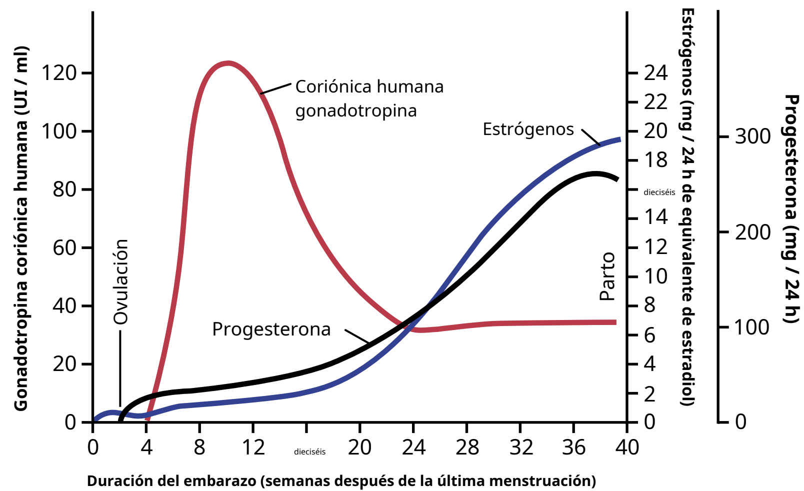


Figura 83-7. Tasas de secreción de estrógenos *(curva azul)* y progesterona *(curva negra)* y concentración de gonadotropina coriónica humana *(curva roja)* en diferentes etapas del embarazo.

para continuar creciendo y almacenando grandes cantidades de nutrientes en lugar de que se eliminen en el menstruo. Como resultado, el *células tipo decidua* que se desarrollan en el endometrio durante el ciclo sexual femenino normal se vuelven reales *células deciduales*muy hinchado y nutritivo, aproximadamente en el momento en que se implanta el blastocisto.

Bajo la influencia de la gonadotropina coriónica humana, el cuerpo lúteo en el ovario de la madre crece aproximadamente al doble de su tamaño inicial por un mes o después de que comienza el embarazo. Su secreción continua de estrógenos y progesterona mantiene la naturaleza decidual del endometrio uterino, que es necesaria para el desarrollo temprano del feto.

Si el cuerpo lúteo se extrae antes de aproximadamente la séptima semana de embarazo, casi siempre se produce un aborto espontáneo, a veces incluso hasta la semana 12. Después de ese tiempo, la placenta secreta cantidades suficientes de progesterona y estrógenos para mantener el embarazo durante el resto del período de gestación. El cuerpo lúteo involuciona lentamente después de la semana 13 a la 17 de gestación.

La gonadotropina coriónica humana estimula los testículos fetales masculinos para producir testosterona. La gonadotropina coriónica humana también ejerce un efecto *celda intersticial*Efecto estimulante sobre los testículos del feto masculino, lo que resulta en la producción de testosterona en los fetos masculinos hasta el momento del nacimiento. Esta pequeña secreción de testosterona durante la gestación es lo que hace que el feto desarrolle órganos sexuales masculinos en lugar de órganos femeninos. Cerca del final del embarazo, la testosterona secretada por los testículos fetales también hace que los testículos desciendan al escroto.

SECRECIÓN DE ESTROGENOS POR LA PLACENTA

La placenta, como el cuerpo lúteo, secreta estrógenos y progesterona. Los estudios histoquímicos y fisiológicos muestran que estas dos hormonas, como la mayoría de las demás hormonas placentarias, son secretadas por el organismo.*trofoblasto sincitial*
células de la placenta.

Figura 83-7. muestra que hacia el final del embarazo, la producción diaria de estrógenos placentarios aumenta a aproximadamente 30 veces el nivel normal de producción de la madre. Sin embargo, la secreción de estrógenos por la placenta es bastante diferente de la secreción por los ovarios. Más importante aún, los estrógenos secretados por la placenta no se sintetizan de novo a partir de sustratos básicos en la placenta. En cambio, se forman casi en su totalidad a partir de compuestos esteroides androgénicos, *dehidroepiandrosterona* y *16-hidroxidohidroepiandrosterona,* que se forman en las glándulas suprarrenales de la madre y en las glándulas suprarrenales del feto. Estos andrógenos débiles son transportados por la sangre a la placenta y convertidos por las células del trofoblasto en estradiol, estrona y estriol. Las cortezas de las glándulas suprarrenales fetales son extremadamente grandes y aproximadamente el 80% consiste en un llamado*zona fetal,* cuya función principal parece ser secretar dehidroepiandrosterona durante el embarazo.

Función del estrógeno en el embarazo. En Capítulo 82, señalamos que los estrógenos ejercen principalmente una función proliferativa en la mayoría de los órganos reproductores y asociados de la madre. Durante el embarazo, las cantidades extremas de estrógenos causan (1) agrandamiento del útero de la madre,
(2) agrandamiento de los senos de la madre y crecimiento de la estructura ductal mamaria, y (3) agrandamiento de los genitales externos femeninos de la madre.

Los estrógenos también relajan los ligamentos pélvicos de la madre, por lo que las articulaciones sacroilíacas se vuelven relativamente flexibles y la sínfisis del pubis se vuelve elástica. Estos cambios permiten un paso más fácil del feto a través del canal de parto. Hay razones para creer que los estrógenos también afectan muchos aspectos generales del desarrollo fetal durante el embarazo, por ejemplo, al afectar la tasa de reproducción celular en el embrión temprano.

SECRECIÓN DE PROGESTERONA POR LA PLACENTA

La progesterona es tan esencial como el estrógeno para un embarazo exitoso. Además de secretarse en moderadas

cantidades por el cuerpo lúteo al comienzo del embarazo, la progesterona es secretada más tarde en tremendas cantidades por la placenta, como se muestra en **Figura 83-7.**.

Los siguientes efectos especiales de la progesterona son esenciales para la progresión normal del embarazo:

1. La progesterona hace que se desarrollen células deciduales en el endometrio uterino. Estas células juegan un papel importante en la nutrición del embrión temprano.
2. La progesterona disminuye la contractilidad del útero gestante, evitando así que las contracciones uterinas provoquen un aborto espontáneo.
3. La progesterona contribuye al desarrollo del concepto incluso antes de la implantación porque aumenta específicamente las secreciones de las trompas de Falopio y el útero de la madre para proporcionar una nutrición adecuada para el desarrollo. *morula* (la masa esférica de 16 a 32 blastómeros formada antes de la blástula) y *blastocisto.* La progesterona también puede afectar la división celular en el embrión en desarrollo temprano.
4. La progesterona secretada durante el embarazo ayuda al estrógeno a preparar los senos de la madre para la lactancia, lo que se analiza más adelante en este capítulo.

CORIONICA HUMANA SOMATOMAMMOTROPINA

Somatomammotropina coriónica humana, una hormona proteica con un peso molecular de aproximadamente 22.000, comienza a ser secretada por la placenta alrededor de la quinta semana de embarazo. La secreción de esta hormona aumenta progresivamente durante el resto del embarazo en proporción directa al peso de la placenta. Aunque las funciones de la somatomammotropina coriónica son inciertas, se secreta en cantidades varias veces mayores que las de todas las demás hormonas del embarazo combinadas. Tiene varios posibles efectos importantes.

En primer lugar, cuando se administra a varios tipos de animales, la somatomammotropina coriónica humana provoca al menos un desarrollo parcial de las mamas del animal y, en algunos casos, provoca la lactancia. Debido a que esta fue la primera función de la hormona que se descubrió, primero se llamó *lactógeno placentario humano* y se creía que tenía funciones similares a las de la prolactina. Sin embargo, los intentos de usarlo para promover la lactancia en humanos no han tenido éxito.

En segundo lugar, esta hormona tiene acciones débiles similares a las de la hormona del crecimiento, lo que provoca la formación de proteínas tisulares de la misma manera que lo hace la hormona del crecimiento. También tiene una estructura química similar a la de la hormona del crecimiento, pero se requiere 100 veces más somatomammotropina coriónica humana que la hormona del crecimiento para promover el crecimiento.

En tercer lugar, la somatomammotropina coriónica humana provoca una disminución de la sensibilidad a la insulina y una disminución de la utilización de glucosa en la madre, lo que hace que el feto disponga de mayores cantidades de glucosa. Debido a que la glucosa es el sustrato principal que utiliza el feto para energizar su crecimiento, la posible importancia de tal efecto hormonal es obvia. Además, la hormona promueve la liberación de ácidos grasos libres de las reservas de grasa de la madre, proporcionando así esta fuente alternativa de energía para el metabolismo de la madre durante el embarazo. Por lo tanto, parece que la somatomammotropina coriónica humana es una hormona metabólica general que tiene implicaciones nutricionales específicas para la madre y el feto.

Otros factores hormonales en el embarazo

Casi todas las glándulas endocrinas no sexuales de la madre también reaccionan notablemente al embarazo. Esta reacción se debe principalmente al aumento de la carga metabólica en la madre, pero también, en cierta medida, a los efectos de las hormonas placentarias en la pituitaria y otras glándulas. Los siguientes efectos son algunos de los más notables.

Secreción hipofisaria. La glándula pituitaria anterior de la madre se agranda al menos un 50% durante el embarazo y aumenta su producción de *hormona adrenocorticotrópica* (ACTH), *tirotropina,* y *prolactina.* Por el contrario, la secreción hipofisaria de la hormona estimulante del folículo y la hormona luteinizante se suprime casi por completo como resultado de los efectos inhibidores de los estrógenos y la progesterona de la placenta.

Aumento de la secreción de corticosteroides. La tasa de adreno- secreción cortical de *glucocorticoides* aumenta moderadamente durante el embarazo. Es posible que estos glucocorticoides ayuden a movilizar aminoácidos de los tejidos de la madre para utilizarlos en la síntesis de tejidos fetales.

Las mujeres embarazadas suelen tener un aumento de aproximadamente el doble de *aldosterona* secreción*,* alcanzando un pico al final de la gestación. Este aumento, junto con las acciones de los estrógenos, hace que incluso una mujer embarazada normal reabsorba el exceso de sodio de sus túbulos renales y, por lo tanto, retenga líquido.

Aumento de la secreción de la glándula tiroides. El tuyo de la madre La glándula roida normalmente se agranda hasta un 50% durante el embarazo y aumenta su producción de tiroxina en la cantidad correspondiente. El aumento de la producción de tiroxina es causado, al menos en parte, por un efecto tirotrópico de*gonadotropina coriónica humana* secretada por la placenta y por pequeñas cantidades de una hormona estimulante de la tiroides específica, *tirotropina coriónica humana,* también secretada por la placenta.

Aumento de la secreción de la glándula paratiroidea. Las madres Las glándulas paratiroides suelen agrandarse durante el embarazo, especialmente si su dieta es deficiente en calcio. El agrandamiento de estas glándulas provoca la absorción de calcio de los huesos de la madre, manteniendo así la concentración normal de iones de calcio en el líquido extracelular de la madre, incluso mientras el feto elimina el calcio para osificar sus propios huesos. Esta secreción de hormona paratiroidea es aún mayor durante la lactancia después del nacimiento del bebé porque el bebé en crecimiento requiere muchas veces más calcio que el feto.

Secreción de "relaxina" por los ovarios y la placenta. A hormona llamada *relajante* también es secretada por el cuerpo lúteo del ovario y por los tejidos placentarios. Su secreción aumenta por un efecto estimulante de la gonadotropina coriónica humana al mismo tiempo que el cuerpo lúteo y la placenta secretan grandes cantidades de estrógenos y progesterona.

La relaxina es un polipéptido de 48 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 9000. Esta hormona, cuando se inyecta, provoca la relajación de los ligamentos de la sínfisis del pubis.

en la rata en celo y el conejillo de indias. Este efecto es débil o posiblemente incluso ausente en mujeres embarazadas. En cambio, este papel probablemente lo desempeñen principalmente los estrógenos, que también provocan la relajación de los ligamentos pélvicos. También se ha afirmado que la relaxina ablanda el cuello uterino de la mujer embarazada en el momento del parto. También se cree que la relaxina sirve como vasodilatador, lo que contribuye a un mayor flujo sanguíneo en varios tejidos, incluidos los riñones, y aumenta el retorno venoso y el gasto cardíaco durante el embarazo.

Respuesta del cuerpo de la madre al embarazo

La más evidente entre las muchas reacciones de la madre hacia el feto y los niveles más altos de hormonas del embarazo es el aumento de tamaño de los diversos órganos sexuales. Por ejemplo, el útero aumenta de aproximadamente 50 a 1100 gramos y los senos aproximadamente duplican su tamaño. Al mismo tiempo, la vagina se agranda y el introito se abre más ampliamente. Además, las diversas hormonas pueden causar cambios marcados en la apariencia de una mujer embarazada, lo que a veces resulta en el desarrollo de edema, acné y características masculinas o acromegálicas.

Aumento de peso en la mujer embarazada

El aumento de peso promedio durante el embarazo es de alrededor de 25 a 35 libras, y la mayor parte de este aumento se produce durante los dos últimos trimestres. De este peso adicional, aproximadamente 8 libras corresponde al feto y 4 libras corresponde al líquido amniótico, la placenta y las membranas fetales. El útero aumenta alrededor de 3 libras y los senos otras 2 libras, dejando un aumento de peso promedio de 8 a 18 libras. Aproximadamente 5 libras de este peso adicional son líquido extra en la sangre y líquido extracelular, y las 3 a 13 libras restantes son generalmente acumulación de grasa. El exceso de líquido se excreta en la orina durante los primeros días después del nacimiento, es decir, después de la pérdida de las hormonas que retienen el líquido de la placenta.

Durante el embarazo, una mujer a menudo tiene un gran deseo de comida, en parte como resultado de la eliminación de sustratos de alimentos de la sangre de la madre por parte del feto y en parte debido a factores hormonales. Sin un control prenatal adecuado de la dieta, el aumento de peso de la madre puede ser de hasta 75 libras en lugar de las habituales 25 a 35 libras.

Metabolismo durante el embarazo

Como consecuencia del aumento de la secreción de muchas hormonas durante el embarazo, incluidas la tiroxina, las hormonas adrenocorticales y las hormonas sexuales, la tasa metabólica basal de la mujer embarazada aumenta aproximadamente un 15% durante la segunda mitad del embarazo. Como resultado, con frecuencia tiene sensaciones de sobrecalentamiento. Además, debido a la carga adicional que lleva, se deben gastar mayores cantidades de energía de lo normal para la actividad muscular.

Nutrición durante el embarazo

Con mucho, el mayor crecimiento del feto ocurre durante el último trimestre del embarazo; su peso casi se duplica durante los últimos 2 meses de embarazo. Por lo general, la madre no absorbe suficientes proteínas, calcio, fosfatos y hierro de su dieta durante los últimos meses del embarazo para suplir estas necesidades adicionales del feto. Sin embargo, anticipándose a estas necesidades adicionales, el cuerpo de la madre ya ha estado almacenando estas sustancias, algunas en la placenta, pero la mayoría en los depósitos de almacenamiento normales de la madre.

Si los elementos nutricionales apropiados no están presentes en la dieta de una mujer embarazada, varias deficiencias maternas pueden ocurren, especialmente en calcio, fosfatos, hierro y vitaminas. Por ejemplo, el feto necesita alrededor de 375 miligramos de hierro para formar su sangre y la madre necesita 600 miligramos adicionales para formar su propia sangre extra. La reserva normal de hierro no hemoglobina en la madre al comienzo del embarazo suele ser de solo 100 miligramos y casi nunca más de 700 miligramos. Por lo tanto, sin suficiente hierro en su comida, una mujer embarazada puede desarrollar*anemia hipocrómica*. Además, es especialmente importante que reciba vitamina D, porque aunque la cantidad total de calcio consumida por el feto es pequeña, el tracto gastrointestinal de la madre normalmente absorbe mal el calcio sin vitamina D. Finalmente, poco antes del nacimiento del bebé, la vitamina A menudo se agrega K a la dieta de la madre para que el bebé tenga suficiente protrombina para prevenir la hemorragia, particularmente la hemorragia cerebral, causada por el proceso del parto.

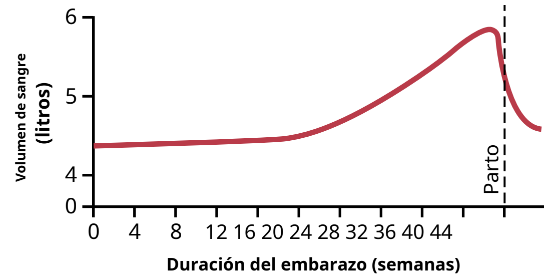


Figura 83-8. Efecto del embarazo sobre el aumento del volumen sanguíneo de la madre.

Cambios en el sistema circulatorio materno durante el embarazo

Flujo sanguíneo a través de la placenta y aumento del gasto cardíaco materno durante el embarazo. Aproximadamente 625 ml de sangre fluye a través de la circulación materna de la placenta cada minuto durante el último mes de embarazo. Este flujo, más el aumento general del metabolismo de la madre, aumenta el gasto cardíaco de la madre entre un 30% y un 40% por encima de lo normal en la semana 27 de embarazo; luego, por razones inexplicables, el gasto cardíaco cae solo un poco por encima de lo normal durante las últimas 8 semanas de embarazo, a pesar del alto flujo sanguíneo uterino, lo que indica que el flujo sanguíneo en algunos otros tejidos puede reducirse.

El volumen de sangre materna aumenta durante el embarazo. El volumen de sangre materna poco antes del término está aproximadamente un 30% por encima de lo normal. Este aumento se produce principalmente durante la segunda mitad del embarazo, como se muestra en**Figura 83-8.**. Es probable que la causa del aumento de volumen se deba, al menos en parte, a la aldosterona y los estrógenos, que aumentan considerablemente durante el embarazo, y al aumento de la retención de líquidos por los riñones. Además, la médula ósea se vuelve cada vez más activa y produce glóbulos rojos adicionales para acompañar el exceso de volumen de líquido. Por lo tanto, en el momento del nacimiento del bebé, la madre tiene alrededor de 1 a 2 litros de sangre extra en su sistema circulatorio. Solo alrededor de una cuarta parte de esta cantidad se pierde normalmente a través del sangrado durante el parto, lo que permite un factor de seguridad considerable para la madre.

La respiración materna aumenta durante el embarazo. Ser- causa del aumento de la tasa metabólica basal de una mujer embarazada y debido a su mayor tamaño, la cantidad total de oxígeno utilizado por la madre poco antes del nacimiento del bebé

es aproximadamente un 20% superior a lo normal y se forma una cantidad proporcional de dióxido de carbono. Estos efectos hacen que aumente la ventilación por minuto de la madre. También se cree que los altos niveles de progesterona durante el embarazo aumentan aún más la ventilación minuto porque la progesterona aumenta la sensibilidad del centro respiratorio al dióxido de carbono. El resultado neto es un aumento de la ventilación por minuto de aproximadamente un 50%.

y una disminución de la Pco arterial2 a varios mmHg por debajo de eso en una mujer no embarazada. Simultáneamente, el útero en crecimiento nosotros presiona hacia arriba contra el contenido abdominal, que presiona hacia arriba contra el diafragma, por lo que la excursión total del diafragma disminuye. En consecuencia, se aumenta la frecuencia respiratoria para mantener la ventilación adicional.

Función renal materna durante el embarazo

La tasa de formación de orina en una mujer embarazada suele aumentar ligeramente debido al aumento de la ingesta de líquidos y al aumento de la carga de productos excretores. Además, se producen varias alteraciones especiales de la función renal.

En primer lugar, la capacidad de reabsorción de sodio, cloruro y agua de los túbulos renales aumenta hasta en un 50% como consecuencia del aumento de la producción de hormonas que retienen sal y agua, especialmente hormonas esteroides por la placenta y la corteza suprarrenal.

En segundo lugar, el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular aumentan hasta en un 50% durante el embarazo normal como resultado de la vasodilatación renal. Aunque los mecanismos que causan la vasodilatación renal en el embarazo aún no están claros, algunos estudios sugieren que los niveles elevados de óxido nítrico o de la hormona ovárica *relajante* puede contribuir a estos cambios. Es probable que el aumento de la tasa de filtración glomerular se produzca, al menos en parte, como compensación por el aumento de la reabsorción tubular de sal y agua. Por lo tanto, la*normal* La mujer embarazada normalmente acumula sólo alrededor de 5 libras de agua y sal extra.

Líquido amniótico y su formación

Normalmente, el volumen de *líquido amniótico* (el líquido dentro del útero en el que flota el feto) está entre 500 ml y 1 litro, pero puede ser de unos pocos mililitros o de varios litros. En promedio, el agua en el líquido amniótico se reemplaza una vez cada 3 horas y los electrolitos de sodio y potasio se reemplazan en promedio una vez cada 15 horas. Una gran parte del líquido se deriva de la excreción renal del feto. Asimismo, se produce una cierta absorción a través del tracto gastrointestinal y los pulmones del feto. Sin embargo, incluso después de la muerte del feto en el útero, todavía se produce cierto recambio del líquido amniótico, lo que indica que parte del líquido se forma y se absorbe directamente a través de las membranas amnióticas.

Preeclampsia y eclampsia

Aproximadamente el 5% de todas las mujeres embarazadas experimentan *hipertensión inducida por el embarazo*, un rápido aumento de la presión arterial a niveles hipertensivos durante los últimos meses del embarazo que también puede estar asociado con la pérdida de grandes cantidades de proteínas en la orina. Esta condición se llama *preeclampsia* o *toxemia del embarazo.* A menudo se caracteriza por una retención excesiva de sal y agua en los riñones de la madre y por aumento de peso y desarrollo de edema e hipertensión en la madre. Además, la función del endotelio vascular se ve afectada y el espasmo arterial se produce en muchas partes del cuerpo de la madre, sobre todo en los riñones, el cerebro y el hígado. El flujo sanguíneo renal y la

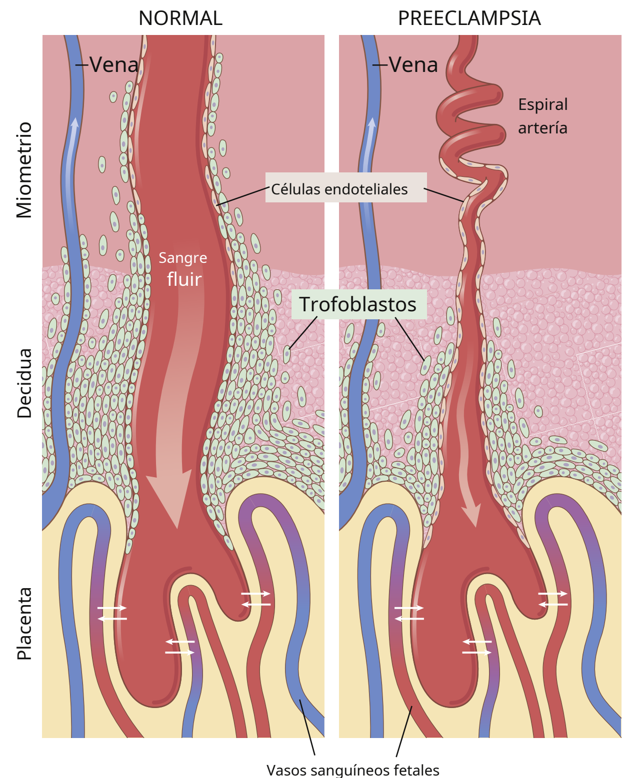


Figura 83-9. Remodelación de las arterias espirales del endometrio uterino durante el embarazo normal y falla de las arterias espirales para remodelar adecuadamente en la preeclampsia. En el embarazo normal, los trofoblastos migran a las arterias espirales uterinas de la madre y las transforman en vasos mucho más grandes, de baja resistencia y alto flujo. En la preeclampsia, los trofoblastos no invaden adecuadamente el endotelio de las arterias espirales, lo que da lugar a vasos placentarios estrechos e isquemia placentaria relativa.

La tasa de filtración glomerular disminuye, lo que es exactamente opuesto a los cambios que ocurren en la mujer embarazada normal. Los efectos renales también incluyen mechones glomerulares engrosados que contienen un depósito de proteínas en las membranas basales.

Se han realizado varios intentos para demostrar que la preeclampsia es causada por una secreción excesiva de hormonas placentarias o suprarrenales, pero aún se carece de pruebas de una base hormonal. Otra teoría es que la preeclampsia es el resultado de algún tipo de autoinmunidad o alergia en la madre provocada por la presencia del feto. En apoyo de esta teoría, los síntomas agudos suelen desaparecer unos días después del nacimiento del bebé.

La evidencia también indica que la preeclampsia se inicia por *suministro de sangre insuficiente a la placenta,* resultando en la liberación de sustancias de la placenta que causan una disfunción generalizada del endotelio vascular materno. Durante el desarrollo placentario normal, los trofoblastos invaden las arterias espirales del endometrio uterino y remodelan completamente las arterias maternas en vasos sanguíneos mucho más grandes con baja resistencia al flujo sanguíneo (**Figura 83-9.**). En las mujeres con preeclampsia, las arterias espirales maternas no experimentan estos cambios adaptativos, por razones que aún no están claras, y el suministro de sangre a la placenta es insuficiente. Este suministro de sangre insuficiente, a su vez, hace que la placenta libere varias sustancias que ingresan al

la circulación de la madre y causan deterioro de la función endotelial vascular, disminución del flujo sanguíneo a los riñones, exceso de retención de sal y agua y aumento de la presión arterial.

Aunque los factores que relacionan el suministro sanguíneo reducido de la placenta con la disfunción endotelial materna aún son inciertos, algunos estudios experimentales sugieren un papel para el aumento de los niveles de *citocinas inflamatorias* tal como *factor de necrosis tumoral α e interleucina 6*. También se ha demostrado que los factores placentarios que impiden la angiogénesis (crecimiento de los vasos sanguíneos) contribuyen al aumento de las citocinas inflamatorias y la preeclampsia. Por ejemplo, las proteínas antiangiogénicas *tirosina quinasa 1 soluble relacionada con fms* (s-Flt1) y *endoglina soluble* aumentan en la sangre de mujeres con preeclampsia. Estas sustancias son liberadas por la placenta a la circulación materna en respuesta a la isquemia y la hipoxia de la placenta. La endoglina soluble y la s-Flt1 tienen múltiples efectos que pueden alterar la función del endotelio vascular materno y causar hipertensión, proteinuria y otras manifestaciones sistémicas de la preeclampsia. Sin embargo, el papel preciso de los diversos factores liberados por la placenta isquémica en la causa de las múltiples anomalías cardiovasculares y renales en mujeres con preeclampsia aún es incierto.

Eclampsia es un grado extremo de preeclampsia caracterizado por espasmo vascular en todo el cuerpo; convulsiones clónicas en la madre, a veces seguidas de coma; producción renal muy disminuida; mal funcionamiento del hígado; a menudo hipertensión extrema; y una condición tóxica generalizada del cuerpo. Por lo general, ocurre poco antes del nacimiento del bebé. Sin tratamiento, un alto porcentaje de madres con eclampsia muere. Sin embargo, con el uso óptimo e inmediato de fármacos vasodilatadores de acción rápida para reducir la presión arterial a la normalidad, seguida de la interrupción inmediata del embarazo —por cesárea si es necesario— la mortalidad incluso en madres con eclampsia se ha reducido al 1% o menos.

PARTO

MAYOR EXCITABILIDAD UTERINA CERCA DEL PLAZO

Parto significa nacimiento del bebé. Hacia el final del embarazo, el útero se vuelve progresivamente más excitable, hasta que finalmente desarrolla contracciones rítmicas tan fuertes que el bebé es expulsado. Se desconoce la causa exacta del aumento de la actividad del útero, pero al menos dos categorías principales de efectos conducen a las contracciones intensas responsables del parto: (1) cambios hormonales progresivos que causan un aumento de la excitabilidad de la musculatura uterina y (2) cambios mecánicos progresivos. .

FACTORES HORMONALES QUE AUMENTAN LA CONTRACTILIDAD UTERINA

Mayor proporción de estrógenos a progesterona. La progesterona inhibe la contractilidad uterina durante el embarazo, lo que ayuda a prevenir la expulsión del feto. Por el contrario, los estrógenos tienden a aumentar la grado de contractilidad uterina, en parte porque los estrógenos aumentan el número de uniones entre las células del músculo liso uterino adyacentes, pero también debido a otros efectos poco conocidos. Tanto la progesterona como el estrógeno se secretan en cantidades progresivamente mayores durante la mayor parte del embarazo, pero a partir del séptimo mes en adelante, la secreción de estrógeno continúa aumentando mientras que la secreción de progesterona permanece constante o quizás incluso disminuye levemente. Por tanto, se ha postulado que el *relación estrógeno-progesterona* aumenta lo suficiente hacia el final del embarazo como para ser, al menos en parte, responsable del aumento de la contractilidad del útero.

La oxitocina provoca la contracción del útero.

La oxitocina, una hormona secretada por la neurohipófisis, causa específicamente la contracción uterina (ver Capítulo 76). Hay cuatro razones para creer que la oxitocina es importante para aumentar la contractilidad del útero a corto plazo:

1. El músculo uterino aumenta sus receptores de oxitocina y, por lo tanto, aumenta su capacidad de respuesta a una dosis determinada de oxitocina durante los últimos meses del embarazo.
2. La tasa de secreción de oxitocina por la neurohipófisis aumenta considerablemente en el momento del parto.
3. Aunque los animales hipofisectomizados aún pueden dar a luz a sus crías a término, el parto se prolonga.
4. Los experimentos en animales indican que la irritación o el estiramiento del cuello uterino, como ocurre durante el trabajo de parto, puede causar un reflejo neurogénico a través de los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo que hace que la glándula pituitaria posterior (la neurohipófisis) aumente su secreción de oxitocina. .

Efecto de las hormonas fetales en el útero. La glándula pituitaria del feto secreta cantidades cada vez mayores de oxitocina, que podría desempeñar un papel en la excitación del útero. Además, las glándulas suprarrenales del feto secretan grandes cantidades de cortisol, otro posible estimulante uterino. Además, las membranas fetales liberan prostaglandinas en alta concentración en el momento del parto. Estas prostaglandinas también pueden aumentar la intensidad de las contracciones uterinas.

Factores mecánicos que aumentan la contractilidad uterina

Estiramiento de la musculatura uterina. El simple hecho de estirar los músculos lisos generalmente aumenta su contractilidad. Además, el estiramiento intermitente, que ocurre repetidamente en el útero debido a los movimientos fetales, también puede provocar la contracción del músculo liso. Tenga en cuenta especialmente que los gemelos nacen, en promedio, *19 días antes* que un solo niño, lo que enfatiza la importancia del estiramiento mecánico para provocar las contracciones uterinas.

Estiramiento o irritación del cuello uterino. Hay motivos para creer que estirar o irritar el cuello uterino es particularmente importante para provocar las contracciones uterinas. Por ejemplo, los obstetras con frecuencia inducen el parto rompiendo las membranas de modo que la cabeza del bebé estira el cuello uterino con más fuerza de lo habitual o lo irrita de otras formas.

Se desconoce el mecanismo por el cual la irritación cervical excita el cuerpo del útero. Se ha sugerido que el estiramiento o la irritación de los nervios en el cuello del útero inicia reflejos en el cuerpo del útero, pero el efecto también podría resultar simplemente de la transmisión miogénica de señales desde el cuello del útero al cuerpo del útero.

INICIO DEL TRABAJO: UN MECANISMO DE RETROALIMENTACIÓN POSITIVA PARA SU INICIACIÓN

Durante el embarazo, el útero sufre episodios periódicos de contracciones rítmicas débiles y lentas llamadas *Contracciones de Braxton Hicks.* Estas contracciones generalmente no se sienten hasta el segundo o tercer trimestre y se vuelven progresivamente más fuertes hacia el final del embarazo; luego cambian repentinamente, en cuestión de horas, para convertirse en contracciones excepcionalmente fuertes que comienzan a estirar el cuello uterino y luego obligan al bebé a pasar por el canal de parto, provocando así el parto. Este proceso se llama*labor,* y las fuertes contracciones que resultan en el parto final se llaman *contracciones laborales.*

No sabemos qué cambia repentinamente la rítmica lenta y débil del útero en fuertes contracciones del trabajo de parto. sin embargo, el *retroalimentación positiva* La teoría sugiere que el estiramiento del cuello uterino por parte de la cabeza del feto finalmente se vuelve lo suficientemente grande como para provocar un fuerte aumento reflejo de la contractilidad del cuerpo uterino. Esto empuja al bebé hacia adelante, lo que estira más el cuello uterino e inicia una retroalimentación más positiva hacia el cuerpo uterino. Así, el proceso se repite hasta que se expulsa al bebé. Esta teoría se muestra en **Figura 83-10.**, y las siguientes observaciones apoyan esta teoría.

Primero, las contracciones del trabajo de parto obedecen a todos los principios de la retroalimentación positiva. Es decir, una vez que la fuerza de la contracción uterina se vuelve mayor que un valor crítico, cada contracción conduce a contracciones posteriores que se vuelven cada vez más fuertes hasta que se logra el efecto máximo. Refiriéndose a la discusión enCapítulo 1 de retroalimentación positiva en los sistemas de control, se puede ver que esta es la naturaleza precisa de todos los mecanismos de retroalimentación positiva cuando la ganancia de retroalimentación se vuelve mayor que un valor crítico.

En segundo lugar, dos tipos conocidos de retroalimentación positiva aumentan las contracciones uterinas durante el trabajo de parto: (1) el estiramiento del cuello uterino hace que todo el cuerpo del útero se contraiga, y esta contracción estira el cuello uterino aún más debido al empuje hacia abajo de la cabeza del bebé, y (2) el estiramiento cervical también hace que la glándula pituitaria secrete oxitocina, que es otro medio para aumentar la contractilidad uterina.

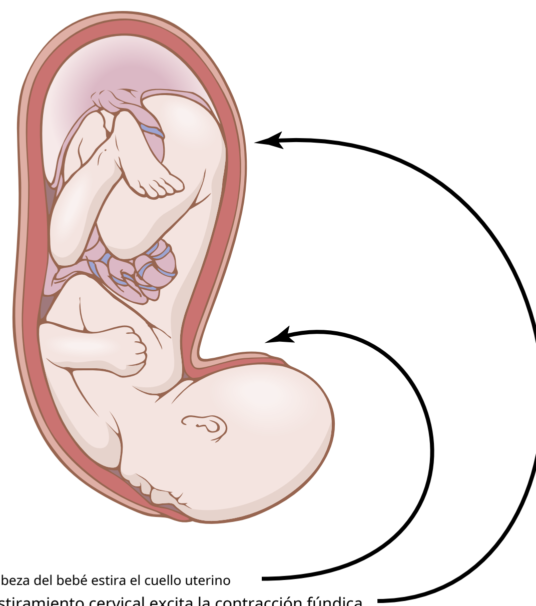


Figura 83-10. Teoría del inicio de contracciones intensamente fuertes durante el trabajo de parto.

En resumen, múltiples factores aumentan la contractilidad del útero hacia el final del embarazo. Eventualmente, una contracción uterina se vuelve lo suficientemente fuerte como para irritar el útero, especialmente en el cuello uterino, y esta irritación aumenta aún más la contractilidad uterina debido a la retroalimentación positiva, lo que resulta en una segunda contracción uterina más fuerte que la primera, una tercera más fuerte que la segunda, y así. adelante. Una vez que estas contracciones se vuelven lo suficientemente fuertes como para causar este tipo de retroalimentación, con cada contracción sucesiva mayor que la anterior, el proceso continúa hasta completarse. Uno podría preguntarse acerca de los muchos casos de trabajo de parto falso, en los que las contracciones se vuelven cada vez más fuertes y luego se desvanecen. Recuerde que para que continúe una retroalimentación positiva,*cada* El nuevo ciclo de retroalimentación positiva debe ser más fuerte que el anterior. Si en cualquier momento después del inicio del trabajo de parto algunas contracciones no logran volver a excitar el útero lo suficiente, la retroalimentación positiva podría entrar en un declive retrógrado y las contracciones del trabajo de parto desaparecerían.

CONTRACCIONES DEL MÚSCULO ABDOMINAL DURANTE EL PARTO

Una vez que las contracciones uterinas se vuelven fuertes durante el trabajo de parto, las señales de dolor se originan tanto en el útero como en el canal del parto. Estas señales, además de causar sufrimiento, provocan reflejos neurogénicos en la médula espinal hacia los músculos abdominales, provocando intensas contracciones de estos músculos. Las contracciones abdominales aumentan enormemente la fuerza que provoca la expulsión del bebé.

Mecánica del parto

Las contracciones uterinas durante el trabajo de parto comienzan principalmente en la parte superior del fondo uterino y se extienden hacia abajo sobre el cuerpo del útero. Además, la intensidad de la contracción es grande en la parte superior y el cuerpo del útero, pero débil en el segmento inferior del útero adyacente al cuello uterino. Por lo tanto, cada contracción uterina tiende a empujar al bebé hacia el cuello uterino.

En la primera parte del trabajo de parto, las contracciones pueden ocurrir solo una vez cada 30 minutos. A medida que avanza el trabajo de parto, las contracciones finalmente aparecen tan a menudo como una vez cada 1 a 3 minutos y la intensidad de la contracción aumenta en gran medida, con solo un breve período de relajación entre las contracciones. Las contracciones combinadas de la musculatura uterina y abdominal durante el parto del bebé provocan una fuerza descendente sobre el feto de aproximadamente 25 libras durante cada contracción fuerte.

Es una suerte que las contracciones del trabajo de parto se produzcan de forma intermitente, porque las contracciones fuertes impiden o incluso a veces detienen el flujo sanguíneo a través de la placenta y causarían la muerte del feto si las contracciones fueran continuas. De hecho, el uso excesivo de varios estimulantes uterinos, como la oxitocina, puede causar espasmos uterinos en lugar de contracciones rítmicas y puede provocar la muerte del feto.

En más del 95% de los nacimientos, la cabeza es la primera parte del bebé en ser expulsada y, en la mayoría de los casos restantes, primero se presentan las nalgas. Entrar en el canal del parto con las nalgas o los pies primero se llama*recámara* presentación.

La cabeza actúa como una cuña para abrir las estructuras del canal de parto cuando el feto es empujado hacia abajo. La primera obstrucción importante para la expulsión del feto es el cuello uterino. Hacia el final del embarazo, el cuello uterino se vuelve blando, lo que le permite estirarse cuando comienzan las contracciones del trabajo de parto en el útero. La llamada*primera etapa del trabajo de parto* es un período de dilatación cervical progresiva, que dura hasta que la abertura cervical es tan grande como la cabeza del feto. Esta etapa suele durar de 8 a 24 horas en el primer embarazo, pero a menudo solo unos minutos después de muchos embarazos.

Una vez que el cuello uterino se ha dilatado por completo, las membranas fetales generalmente se rompen y el líquido amniótico se pierde repentinamente a través de la vagina. Luego, la cabeza del feto se mueve rápidamente hacia el canal del parto y, con fuerza adicional desde arriba, continúa abriéndose camino a través del canal hasta que ocurre el parto. Esto se llama*segunda etapa del trabajo de parto,* y puede durar desde un minuto después de muchos embarazos hasta 30 minutos o más en el primer embarazo.

Separación y salida de la placenta. De 10 a 45 minutos después del nacimiento del bebé, el útero continúa contrayéndose a un tamaño cada vez más pequeño, lo que provoca una *cizallamiento* efecto entre las paredes del útero y la placenta, separando así la placenta de su lugar de implantación. La separación de la placenta abre los senos placentarios y provoca sangrado. La cantidad de sangrado generalmente se limita a un promedio de 350 ml por el siguiente mecanismo:

- Las fibras musculares lisas de la musculatura uterina están dispuestas en ocho alrededor de los vasos sanguíneos a medida que los vasos atraviesan la pared uterina.
- Por lo tanto, la contracción del útero después del parto del bebé contrae los vasos que previamente habían suministrado sangre a la placenta.
- Además, se cree que las prostaglandinas vasoconstrictoras formadas en el sitio de separación placentaria provocan un espasmo adicional de los vasos sanguíneos.

Dolores del parto

Con cada contracción uterina, la madre experimenta un dolor considerable. El dolor de calambres al comienzo del trabajo de parto probablemente sea causado principalmente por la hipoxia del músculo uterino como resultado de la compresión de los vasos sanguíneos en el útero. Este dolor no se siente cuando el sensor visceral*nervios hipogástricos,* que llevan las fibras sensoriales viscerales que salen del útero, se han seccionado.

Durante la segunda etapa del trabajo de parto, cuando el feto es expulsado a través del canal de parto, el estiramiento cervical, el estiramiento perineal y el estiramiento o desgarro de estructuras en el canal vaginal causan un dolor mucho más intenso. Este dolor es conducido a la médula espinal y al cerebro de la madre por los nervios somáticos en lugar de los nervios sensoriales viscerales.

Involución del útero después del parto

Durante las primeras 4 a 5 semanas después del parto, el útero involuciona. Su peso se reduce a menos de la mitad de su peso posparto inmediato en 1 semana, y en 4 semanas, si la madre amamanta, el útero puede volverse tan pequeño como antes del embarazo. Este efecto de la lactancia se debe a la supresión de la secreción de gonadotropina hipofisaria y hormonas ováricas durante los primeros meses de lactancia, como se comenta más adelante. Durante la involución temprana del útero, el sitio de la placenta en la superficie del endometrio se autoliza, causando una secreción vaginal conocida como*loquios* que es de naturaleza primero sanguinolenta y luego serosa y continúa durante un total de aproximadamente 10 días. Después de este tiempo, la superficie endometrial se reepitelializa y vuelve a estar lista para la vida sexual normal sin embarazo.

LACTANCIA

DESARROLLO DE LAS MAMAS

Los senos, que se muestran en **Figura 83-11.**, comienzan a desarrollarse en la pubertad. Este desarrollo es estimulado por los estrógenos del ciclo sexual femenino mensual; los estrógenos estimulan el crecimiento de los senos '*Glándulas mamárias* más la deposición de grasa para dar masa a los senos. Además, se produce un crecimiento mucho mayor durante el estado de alto contenido de estrógenos del embarazo, y solo entonces el tejido glandular se desarrolla por completo para la producción de leche.

Los estrógenos estimulan el crecimiento del sistema ductal de las mamas. Durante todo el embarazo, las grandes cantidades de estrógenos secretadas por la placenta hacen que el sistema ductal de las mamas crezca y se ramifique. Simultáneamente, el estroma de las mamas aumenta en cantidad y se depositan grandes cantidades de grasa en el estroma.

También son importantes para el crecimiento del sistema ductal al menos otras cuatro hormonas: *hormona del crecimiento, prolactina, glucocorticoides suprarrenales,* y *insulina.* Cada uno de estos

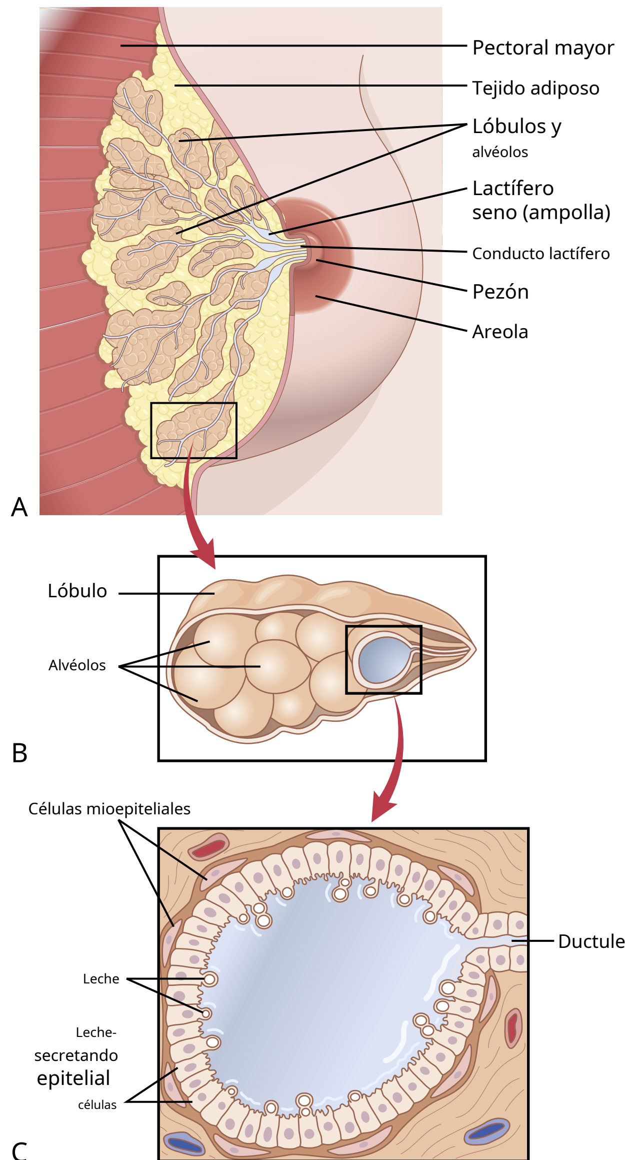


Figura 83-11. A,La mama y sus lóbulos secretores, alvéolos y conductos lactíferos (conductos lácteos) que constituyen su glándula mamaria. **B,** Las ampliaciones muestran un lóbulo y células secretoras de leche (**C**) de un alvéolo.

Se sabe que las hormonas desempeñan al menos algún papel en el metabolismo de las proteínas, lo que presumiblemente explica su función en el desarrollo de las mamas.

La progesterona es necesaria para el pleno desarrollo del sistema lobulillo-alveolar. El desarrollo final de las mamas en órganos secretores de leche también requiere *progesterona.* Una vez que se ha desarrollado el sistema ductal, la progesterona, que actúa sinérgicamente con el estrógeno, así como con las otras hormonas mencionadas, provoca un crecimiento adicional de los lóbulos mamarios, con la gemación de los alvéolos y el desarrollo de características secretoras en las células de los alvéolos. Estos cambios son análogos a los efectos secretores de la progesterona en el endometrio del útero durante la última mitad del ciclo menstrual femenino.

LA PROLACTINA PROMUEVE LA LACTANCIA

Aunque el estrógeno y la progesterona son esenciales para el desarrollo físico de las mamas durante el embarazo, un efecto específico de ambas hormonas es inhibir *la secreción real de leche.* Por el contrario, la hormona *prolactina* tiene el efecto contrario y promueve la secreción de leche. La prolactina es secretada por la glándula pituitaria anterior de la madre, y su concentración en la sangre aumenta de manera constante desde la quinta semana de embarazo hasta el nacimiento del bebé, momento en el cual ha aumentado de 10 a 20 veces el nivel normal de las mujeres no embarazadas. Este alto nivel de prolactina al final del embarazo se muestra en **Figura 83-12.**.

Además, la placenta secreta grandes cantidades de *somatomammotropina coriónica humana,* que probablemente tiene propiedades lactogénicas, apoyando así la prolactina de la pituitaria de la madre durante el embarazo. Aun así, debido a los efectos supresores del estrógeno y la progesterona, no se secretan más de unos pocos mililitros de líquido cada día hasta después del nacimiento del bebé. El líquido secretado durante los últimos días antes y los primeros días después del parto se llama*calostro;* contiene esencialmente las mismas concentraciones de proteínas y lactosa que la leche, pero casi no tiene grasa, y su tasa máxima de producción es aproximadamente 1/100 de la tasa subsiguiente de producción de leche.

Inmediatamente después de que nace el bebé, la pérdida repentina de la secreción de estrógeno y progesterona de la placenta permite que el efecto lactogénico de la prolactina de la glándula pituitaria de la madre asuma su función natural de promoción de la leche, y durante los siguientes 1 a 7 días, los senos comienzan a debilitarse. secretan grandes cantidades de leche en lugar de calostro. Esta secreción de leche también requiere una secreción de fondo adecuada de la mayoría de las otras hormonas de la madre, pero las más importantes son *hormona del crecimiento, cortisol, hormona paratiroidea,* y *insulina.* Estas hormonas son necesarias para proporcionar los aminoácidos, ácidos grasos, glucosa y calcio necesarios para la formación de la leche.

Después del nacimiento del bebé, el *nivel basal* de secreción de prolactina regresa al nivel de no embarazadas durante las próximas semanas, como se muestra en **Figura 83-12.**. Sin embargo, cada vez que la madre amamanta a su bebé, las señales nerviosas de los pezones al hipotálamo causan un aumento de 10 a 20 veces en la secreción de prolactina que dura aproximadamente 1 hora, lo que también se muestra en**Figura 83-12.**. Esta prolactina actúa sobre los senos de la madre para mantener las glándulas mamarias secretando leche en los alvéolos para los siguientes períodos de lactancia. Si este aumento de prolactina está ausente o bloqueado como resultado de daño hipotalámico o pituitario o si la lactancia no continúa, los senos pierden su capacidad de producir leche en aproximadamente 1 semana. Sin embargo, la producción de leche puede continuar durante varios años si el niño continúa mamando, aunque la tasa de formación de leche normalmente disminuye considerablemente después de 7 a 9 meses.

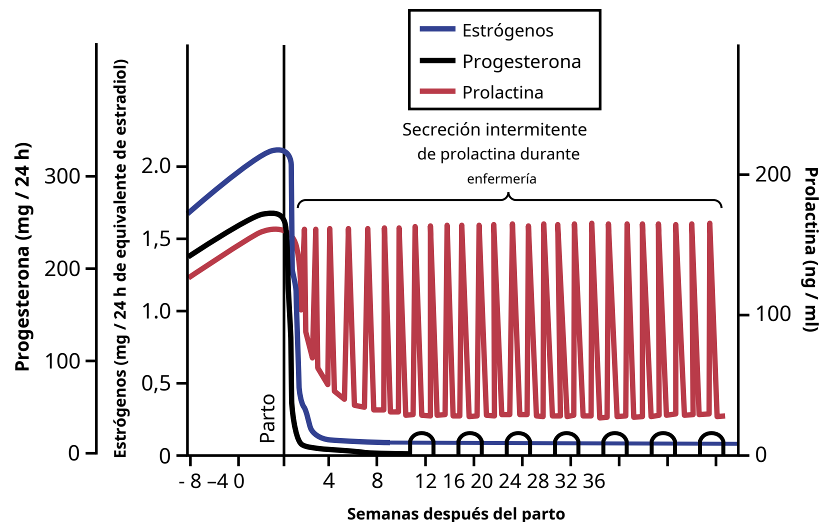


Figura 83-12. Cambios en las tasas de secreción de estrógenos, progesterona y prolactina durante 8 semanas antes del parto y 36 semanas después. Obsérvese especialmente la disminución de la secreción de prolactina a niveles basales unas pocas semanas después del parto, pero también los períodos intermitentes de secreción marcada de prolactina (durante aproximadamente 1 hora a la vez) durante y después de los períodos de lactancia.

El hipotálamo secreta hormona inhibidora de prolactina. El hipotálamo juega un papel esencial en el control de la secreción de prolactina, como lo hace con casi todas las demás hormonas de la hipófisis anterior. Sin embargo, este control es diferente en un aspecto: el hipotálamo principalmente *estimula* producción de todas las demás hormonas, pero principalmente *inhibe* producción de prolactina. En consecuencia, el daño al hipotálamo o el bloqueo del sistema portal hipotalámico-hipofisario a menudo aumenta la secreción de prolactina mientras que deprime la secreción de otras hormonas de la hipófisis anterior.

Por lo tanto, se cree que la secreción de prolactina en la hipófisis anterior está controlada total o casi completamente por un factor inhibidor formado en el hipotálamo y transportado a través del sistema portal hipotalámico-hipofisario a la glándula pituitaria anterior. Este factor a veces se llama *hormona inhibidora de la prolactina,* pero es casi seguro que sea lo mismo que la catecolamina *dopamina* que se sabe que es secretada por los núcleos arqueados del hipotálamo y puede disminuir la secreción de prolactina hasta 10 veces.

Supresión de los ciclos ováricos femeninos en madres lactantes durante muchos meses después del parto. En la mayoría de las madres lactantes, el ciclo ovárico (y la ovulación) no se reanuda hasta unas pocas semanas después de dejar de amamantar. La razón parece ser que las mismas señales nerviosas de las mamas al hipotálamo que causan la secreción de prolactina durante la succión, ya sea por las señales nerviosas o por un efecto subsiguiente del aumento de prolactina, inhiben la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas por el hipotálamo. Esta inhibición, a su vez, suprime la formación de las hormonas gonadotrópicas hipofisarias: hormona luteinizante y hormona estimulante del folículo. Sin embargo, después de varios meses de lactancia, en algunas madres (especialmente en las que amamantan) sus bebés solo algunas veces), la pituitaria comienza a secretar suficientes hormonas gonadotrópicas para restablecer el ciclo sexual mensual, aunque la lactancia continúa.

PROCESO DE EXPULSIÓN (O "ABAJO") EN LA SECRECIÓN DE LA LECHE: FUNCIÓN DE LA OXITOCINA

La leche se secreta continuamente hacia los alvéolos de las mamas, pero no fluye fácilmente desde los alvéolos hacia el sistema ductal y, por lo tanto, no se filtra continuamente por los pezones. En cambio, la leche debe ser *expulsado* desde los alvéolos hasta los conductos antes de que el bebé pueda obtenerlo. Esta eyección es causada por un reflejo hormonal y neurogénico combinado que involucra a la hormona pituitaria posterior. *oxitocina*.

Cuando el bebé succiona, prácticamente no recibe leche durante el primer medio minuto más o menos. Los impulsos sensoriales deben transmitirse primero a través de los nervios somáticos desde los pezones a la médula espinal de la madre y luego al hipotálamo, donde provocan señales nerviosas que promueven *oxitocina* secreción al mismo tiempo que provocan la secreción de prolactina. La oxitocina se transporta en la sangre a los senos, donde causa *células mioepiteliales* (que rodean las paredes externas de los alvéolos) para contraerse, expresando así la leche de los alvéolos hacia los conductos a una presión de +10 a 20 mm Hg. Entonces, la succión del bebé se vuelve efectiva para extraer la leche. Por lo tanto, dentro de los 30 segundos a 1 minuto después de que un bebé comienza a succionar, la leche comienza a fluir. Este proceso se llama *eyección de leche* o *bajada de leche.*

La succión de un seno hace que la leche fluya no solo en ese seno sino también en el seno opuesto. Es especialmente interesante que el hecho de que la madre acaricie al bebé o escuchar al bebé llorar a menudo da una señal emocional suficiente al hipotálamo para provocar la expulsión de leche.

Cuadro 83-1 Composición de la Leche

Constitucion	Leche materna (%)	Leche de vaca (%)
Agua	88,5	87,0
gordo	3.3	3,5
Lactosa	6,8	4.8
Caseína	0,9	2,7
Lactoalbúmina y otras proteínas	0.4	0,7
Ceniza	0,2	0,7

Inhibición de la eyección de leche. Un problema particular al amamantar a un bebé proviene del hecho de que muchos factores psicógenos o incluso la estimulación generalizada del sistema nervioso simpático en todo el cuerpo de la madre pueden inhibir la secreción de oxitocina y, en consecuencia, deprimir la eyección de leche. Por esta razón, muchas madres deben tener un período de adaptación sin interrupciones después del parto si quieren tener éxito en amamantar a sus bebés.

COMPOSICIÓN DE LA LECHE Y DRENAJE METABÓLICO EN LA MADRE CAUSADO POR LACTANCIA

Cuadro 83-1 enumera la composición aproximada de la leche materna y la leche de vaca. La concentración de lactosa en la leche materna es aproximadamente un 50% mayor que en la leche de vaca, pero la concentración de proteína en la leche de vaca es normalmente dos o más veces mayor que en la leche materna. Finalmente, solo un tercio de la ceniza, que contiene calcio y otros minerales, se encuentra en la leche materna en comparación con la leche de vaca.

En el punto álgido de la lactancia en la madre humana, se pueden formar 1,5 litros de leche cada día (e incluso más si la madre tiene gemelos). Con este grado de lactancia, se extraen grandes cantidades de energía de la madre; aproximadamente 650 a 750 kilocalorías por litro (o 19 a 22 kilocalorías por onza) están contenidas en la leche materna, aunque la composición y el contenido calórico de la leche depende de la dieta de la madre y otros factores como la plenitud de los senos.

La madre también pierde grandes cantidades de sustratos metabólicos. Por ejemplo, alrededor de 50 gramos de grasa ingresan a la leche cada día, así como alrededor de 100 gramos de lactosa, que deben derivarse por conversión de la glucosa de la madre. Además, se pueden perder de 2 a 3 gramos de fosfato de calcio cada día; A menos que la madre beba grandes cantidades de leche y tenga una ingesta adecuada de vitamina D, la producción de calcio y fosfato de las mamas lactantes será a menudo mucho mayor que la ingesta de estas sustancias. Para suministrar el calcio y el fosfato necesarios, las glándulas paratiroides se agrandan mucho y los huesos se descalcifican progresivamente. La descalcificación ósea de la madre no suele ser una gran problema durante el embarazo, pero puede volverse más importante durante la lactancia.

Anticuerpos y otros agentes antiinfecciosos en la leche. La leche no solo proporciona al bebé recién nacido los nutrientes necesarios, sino que también brinda una protección importante contra las infecciones. Por ejemplo, varios tipos de *anticuerpos* y otros agentes antiinfecciosos se secretan en la leche junto con los nutrientes. Además, se secretan varios tipos diferentes de glóbulos blancos, incluidos ambos *neutrófilos* y *macrófagos,* algunos de los cuales son especialmente letales para las bacterias que podrían causar infecciones mortales en los bebés recién nacidos. Particularmente importantes son los anticuerpos y macrófagos que destruyen *Escherichia coli* bacterias, que pueden causar diarrea letal en los recién nacidos.

Cuando la leche de vaca se utiliza para proporcionar nutrición al bebé en lugar de la leche materna, los agentes protectores que contiene suelen tener poco valor porque normalmente se destruyen en cuestión de minutos en el entorno interno del ser humano.

Bibliografía

Berkane N, Liere P, Oudinet JP, et al: Del embarazo a la preeclampsia: un papel clave para los estrógenos. Endocr Rev 38: 123, 2017.

Bernard V, Young J, Binart N: Prolactina: un factor pleiotrópico en la salud y la enfermedad. Nat Rev Endocrinol 15: 356, 2019.

Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A: Preeclampsia: fisiopatología e implicaciones clínicas. BMJ 366: l2381, 2019. Fleming TP, Watkins AJ, Velázquez MA, et al: Orígenes de la salud durante toda la vida en el momento de la concepción: causas y consecuencias. Lancet 391: 1842, 2018.

Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, et al: Asociación del aumento de peso gestacional con los resultados maternos e infantiles: una revisión sistemática y un metanálisis. JAMA 317: 2207, 2017.

Hill JW, Elias CF: Marco neuroanatómico del control metabólico de la reproducción. Physiol Rev 98: 2349, 2018.

Jelinic M, Marshall SA, Stewart D, Unemori E, et al: Hormona peptídica relaxina: desde el banco hasta la cabecera. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 314: R753, 2018.

Jurek B, Neumann ID: El receptor de oxitocina: de la señalización intracelular al comportamiento. Physiol Rev 98: 1805, 2018.

Kelleher AM, DeMayo FJ, Spencer TE: Glándulas uterinas: biología del desarrollo y roles funcionales en el embarazo. Endocr Rev 40: 1424, 2019.

Kovacs CS: metabolismo mineral óseo materno durante el embarazo, la lactancia y la recuperación post-destete. Physiol Rev 96: 449, 2016. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA: Preeclampsia. Circ Res 124: 1094, 2019.

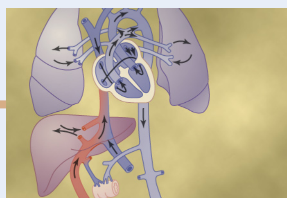
Robertson SA, Care AS, Moldenhauer LM: Células T reguladoras en la implantación de embriones y la respuesta inmune al embarazo. J Clin Invest 128: 4224, 2018.

Shahbazi MN, Siggia ED, Zernicka-Goetz M: Autoorganización de las células madre en embriones: una ventana al desarrollo temprano de los mamíferos. Science 364: 948, 2019.

Shennan DB, Peaker M: Transporte de los componentes de la leche por la glándula mamaria. Physiol Rev 80: 925, 2000.

Silver RM, Branch DW: espectro de placenta acreta. N Engl J Med 378: 1529, 2018.

Wiles KS, Nelson-Piercy C, Bramham K: salud reproductiva y embarazo en mujeres con enfermedad renal crónica. Nat Rev Nephrol 14: 165, 2018.



CAPÍTULO 8 4

UN ITXIV

Fisiología fetal y neonatal

Una discusión completa del desarrollo fetal, la fisiología del niño inmediatamente después del nacimiento y el crecimiento y desarrollo durante los primeros años de vida se encuentra dentro del campo de los cursos formales de obstetricia y pediatría. Sin embargo, muchos principios fisiológicos son propios del lactante, y este capítulo analiza el más importante de estos principios.

Crecimiento y desarrollo del feto

La placenta y las membranas fetales se desarrollan inicialmente mucho más rápidamente que el feto. De hecho, durante las primeras 2 a 3 semanas después de la implantación del blastocisto, el feto permanece casi microscópico, pero a partir de entonces, como se muestra en**Figura 84-1.**, la longitud del feto aumenta casi en proporción a la edad. A las 12 semanas, la longitud es de unos 10 centímetros; a las 20 semanas, 25 centímetros; y a término (40 semanas), 53 centímetros (≈21 pulgadas). Debido a que el peso del feto es aproximadamente proporcional al cubo de la longitud, el peso aumenta casi en proporción al cubo de la edad del feto.

Nota en **Figura 84-1.** que el peso permanece minúsculo durante las primeras 12 semanas y alcanza 1 libra sólo a las 23 semanas (5,5 meses) de gestación. Luego, durante el último trimestre del embarazo, el feto aumenta de peso rápidamente, de modo que 2 meses antes del nacimiento, el peso promedio es de 3 libras; 1 mes antes del nacimiento, el promedio es de 4.5 libras; y al nacer, el promedio es de 7 libras, y el peso final al nacer varía desde un mínimo de 4.5 libras hasta un máximo de 11 libras en bebés normales con períodos gestacionales normales.

Desarrollo de los sistemas de órganos

Dentro de 1 mes después de la fertilización del óvulo, las características generales de todos los diferentes órganos del feto ya han comenzado a desarrollarse, y durante los próximos 2 a 3 meses, se establecen la mayoría de los detalles de los diferentes órganos. Más allá del mes 4, los órganos del feto son básicamente los mismos que los del recién nacido. Sin embargo, el desarrollo celular en cada órgano generalmente está lejos de ser completo y requiere los 5 meses restantes de embarazo para su desarrollo completo. Incluso al nacer, ciertas estructuras carecen de un desarrollo completo, en particular en el sistema nervioso, los riñones y el hígado, como se analiza más adelante en este capítulo.

Sistema circulatorio. El corazón humano comienza a latir durante la cuarta semana después de la fertilización, contrayéndose en un velocidad de aproximadamente 65 latidos / min. Esta frecuencia aumenta de manera constante a aproximadamente 140 latidos / min inmediatamente antes del nacimiento.

Formación de glóbulos. Los glóbulos rojos nucleados comienzan a formarse en el saco vitelino y las capas mesoteliales de la placenta alrededor de la tercera semana de desarrollo fetal. A esto le sigue una semana más tarde (a las 4-5 semanas) la formación de glóbulos rojos no nucleados por el mesénquima fetal y también por el endotelio de los vasos sanguíneos fetales. A las 6 semanas, el hígado comienza a formar glóbulos y en el tercer mes, el bazo y otros tejidos linfoides del cuerpo comienzan a formar glóbulos. Finalmente, a partir del tercer mes, la médula ósea se convierte gradualmente en la principal fuente de glóbulos rojos, así como la mayoría de los glóbulos blancos, excepto por la producción continua de linfocitos y células plasmáticas en el tejido linfoide.

Sistema respiratorio. La respiración no puede ocurrir durante la vida fetal porque no hay aire para respirar en la cavidad amniótica. Sin embargo, los intentos de movimientos respiratorios comienzan al final del primer trimestre del embarazo. Los estímulos táctiles y la asfixia fetal provocan especialmente estos intentos de movimientos respiratorios.

Durante los últimos 3 a 4 meses de embarazo, los movimientos respiratorios del feto se inhiben principalmente, por razones desconocidas, y los pulmones permanecen desinflados casi por completo. La inhibición de la respiración durante los últimos meses de la vida fetal evita que los pulmones se llenen de líquido y detritos del *meconio* excretado por el tracto gastrointestinal del feto en el líquido amniótico. Además, el epitelio alveolar secreta pequeñas cantidades de líquido hacia los pulmones hasta el momento del nacimiento, por lo que solo se mantiene líquido limpio en los pulmones.

Sistema nervioso. La mayoría de los reflejos del feto que involucran la médula espinal e incluso el tronco encefálico están presentes entre el tercer y cuarto mes de embarazo. Sin embargo, las funciones del sistema nervioso que involucran la corteza cerebral aún se encuentran en las primeras etapas de desarrollo, incluso al nacer. De hecho, la mielinización de algunos tractos principales del cerebro se completa solo después de aproximadamente 1 año de vida posnatal.

Tracto gastrointestinal. Hacia la mitad del embarazo, el feto comienza a ingerir y absorber grandes cantidades de líquido amniótico y, durante los últimos 2 a 3 meses, la función gastrointestinal se acerca a la del recién nacido normal. En ese momento, pequeñas cantidades de*meconio* se forman continuamente en el tracto gastrointestinal y se excretan del ano al líquido amniótico. El meconio se compone en parte de residuos de líquido amniótico ingerido y en parte de*moco,*

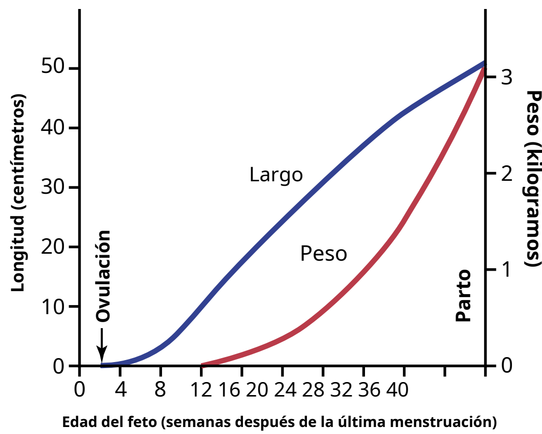


Figura 84-1. Crecimiento del feto.

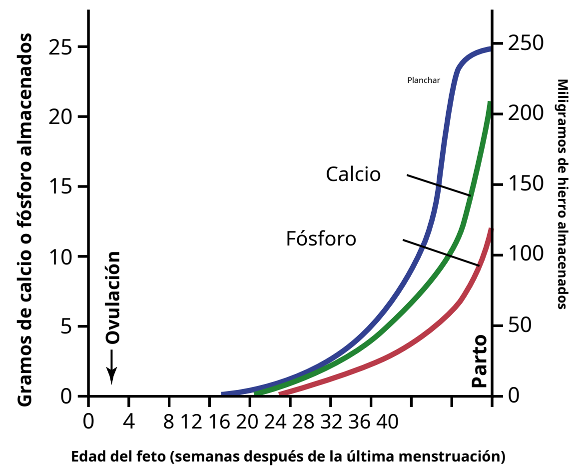


Figura 84-2. Almacenamiento de hierro, calcio y fósforo en el feto en diferentes etapas de la gestación.

células epiteliales y otros residuos de productos excretores de la mucosa y glándulas gastrointestinales.

Riñones. Los riñones fetales comienzan a excretar orina durante el segundo trimestre y la orina fetal representa alrededor del 70% al 80% del líquido amniótico. El desarrollo anormal de los riñones o el deterioro grave de la función renal en el feto reduce en gran medida la formación de líquido amniótico (*oligohidramnios*) y puede provocar la muerte fetal.

Aunque los riñones fetales forman orina, los sistemas de control renal para regular el volumen de líquido extracelular fetal y el equilibrio de electrolitos, y especialmente el equilibrio ácido-base, son casi inexistentes hasta el final de la vida fetal y no alcanzan el desarrollo completo hasta unos meses después del nacimiento.

Metabolismo fetal

El feto utiliza principalmente glucosa para obtener energía. El feto tiene una gran capacidad para almacenar grasas y proteínas, y gran parte de la grasa, si no la mayor parte, se sintetiza a partir de la glucosa en lugar de ser absorbida directamente de la sangre de la madre. Además de estas generalidades, existen problemas especiales de metabolismo fetal relacionados con el calcio, fosfato, hierro y algunas vitaminas.

Metabolismo del calcio y fosfato

Figura 84-2. muestra las tasas de acumulación de calcio y fosfato en el feto, lo que demuestra que aproximadamente 22,5 gramos de calcio y 13,5 gramos de fósforo se acumulan en el feto promedio durante la gestación. Aproximadamente la mitad de estos se acumulan durante las últimas 4 semanas de gestación, lo que coincide con el período de rápida osificación de los huesos fetales y con el período de rápido aumento de peso del feto.

Durante la primera parte de la vida fetal, los huesos están relativamente anosificados y tienen principalmente una matriz cartilaginosa. La osificación generalmente no ocurre hasta después del cuarto mes de embarazo.

Nótese especialmente que las cantidades totales de calcio y fosfato que necesita el feto durante la gestación representan solo alrededor del 2% de las cantidades de estas sustancias en los huesos de la madre y, por lo tanto, el drenaje de estas sustancias de la madre es mínimo. Se produce un drenaje mucho mayor después del nacimiento durante la lactancia.

Acumulación de hierro

Figura 84-2. también muestra que el hierro se acumula en el feto incluso más rápidamente que el calcio y el fosfato. La mayoría del hierro se encuentra en forma de hemoglobina, que comienza a formarse tan pronto como la tercera semana después de la fertilización del óvulo.

Pequeñas cantidades de hierro se concentran en el endometrio progestacional uterino de la madre incluso antes de la implantación del óvulo; este hierro es ingerido en el embrión por las células trofoblásticas y se utiliza para formar los glóbulos rojos muy tempranos. Aproximadamente un tercio del hierro en un feto completamente desarrollado normalmente se almacena en el hígado. El recién nacido puede usar este hierro para formar hemoglobina adicional durante varios meses después del nacimiento.

Utilización y almacenamiento de vitaminas

El feto necesita vitaminas tanto como el adulto y, en algunos casos, en mucha mayor medida. En general, las vitaminas funcionan igual en el feto que en el adulto, como se explica enCapítulo 72. Sin embargo, deben mencionarse las funciones especiales de varias vitaminas.

Las vitaminas B, especialmente la vitamina B_{12} y ácido fólico, son necesarios para la formación de glóbulos rojos y nerviosos tejido, así como para el crecimiento general del feto.

La vitamina C es necesaria para la formación adecuada de sustancias intercelulares, especialmente la matriz ósea y las fibras del tejido conectivo.

La vitamina D es necesaria para el crecimiento óseo normal del feto, pero aún más importante, la madre la necesita para una adecuada absorción de calcio de su tracto gastrointestinal. Si la madre tiene suficiente vitamina D en los fluidos corporales, el hígado fetal almacenará grandes cantidades de vitamina D para que las utilice el recién nacido durante varios meses después del nacimiento.

Los mecanismos de las funciones de la vitamina E no están del todo claros, pero es necesario para el desarrollo normal del embrión temprano. En su ausencia en animales de laboratorio, el aborto espontáneo generalmente ocurre en una etapa temprana del embarazo.

El hígado fetal utiliza la vitamina K para la formación del factor VII, la protrombina y varios otros factores de coagulación sanguínea. Cuando la vitamina K es insuficiente en la madre, el factor VII y la protrombina se vuelven deficientes en el feto y la madre. Debido a que la mayor parte de la vitamina K se forma por acción bacteriana en el colon de la madre, el recién nacido no tiene

fuente de vitamina K durante la primera semana de vida después del nacimiento hasta que se establezca la flora bacteriana normal del colon en el recién nacido. Por lo tanto, el almacenamiento prenatal en el hígado fetal de al menos pequeñas cantidades de vitamina K derivada de la madre es útil para prevenir la hemorragia fetal, particularmente la hemorragia en el cerebro cuando la cabeza está traumatizada al apretar a través del canal del parto.

Adaptaciones del lactante a la vida extrauterina

Inicio de la respiración. El efecto más obvio del nacimiento en el bebé es la pérdida de la conexión placentaria con la madre y, por tanto, la pérdida del apoyo metabólico. Uno de los ajustes inmediatos más importantes que se requieren del bebé es comenzar a respirar.

Causa de la respiración al nacer. Después de un parto normal de una madre cuyo sistema no ha sido deprimido por los anestésicos, el niño normalmente comienza a respirar en segundos y tiene un ritmo respiratorio normal en menos de 1 minuto después del nacimiento. La rapidez con la que el feto comienza a respirar indica que la respiración se inicia por la exposición repentina al mundo exterior, probablemente como resultado de un estado levemente asfixiado que es incidental al proceso del nacimiento y de impulsos sensoriales que se originan en la piel repentinamente enfriada. En un bebé que no respira inmediatamente, el cuerpo se vuelve progresivamente más hipóxico e hipercápnico, lo que proporciona un estímulo adicional al centro respiratorio y generalmente provoca la respiración dentro de un minuto adicional después del nacimiento.

Respiración retrasada o anormal al nacer: peligro de Hipoxia. Si el sistema de la madre ha sido deprimido por un anestésico general durante el parto, que también anestesia al feto al menos parcialmente, es probable que el inicio de la respiración se retrase varios minutos, lo que demuestra la importancia de utilizar la menor cantidad de anestesia posible. Además, muchos bebés que han sufrido un traumatismo craneoencefálico durante el parto o que se someten a un parto prolongado tardan en respirar o, a veces, no respiran en absoluto. Esto puede resultar de dos posibles efectos: (1) en unos pocos bebés, la hemorragia intracraneal o la contusión cerebral causa un síndrome de conmoción cerebral, con un centro respiratorio muy deprimido; (2) probablemente mucho más importante, la hipoxia fetal prolongada durante el parto puede causar una depresión grave del centro respiratorio.

La hipoxia puede ocurrir durante el parto debido a (1) compresión del cordón umbilical; (2) separación prematura de la placenta; (3) contracción excesiva del útero, que puede cortar el flujo sanguíneo de la madre a la placenta; o (4) anestesia excesiva de la madre, que deprime la oxigenación incluso de su sangre.

Grado de hipoxia que un bebé puede tolerar. En adultos, la falta de respiración durante sólo 4 minutos a menudo causa la muerte, pero los recién nacidos pueden sobrevivir hasta 10 minutos sin respirar después del nacimiento. A menudo se produce un deterioro cerebral permanente y grave si la respiración se retrasa más de 8 a 10 minutos. De hecho, las lesiones reales se desarrollan principalmente en el tálamo, en los colículos inferiores y en otras áreas del tronco encefálico, lo que afecta permanentemente muchas de las funciones motoras del cuerpo.

Expansión de los pulmones al nacer. Al nacer, las paredes del los alvéolos se colapsan al principio debido a la tensión superficial del líquido viscoso que los llena. Por lo general, se requieren más de 25 mm Hg de presión inspiratoria negativa en los pulmones.

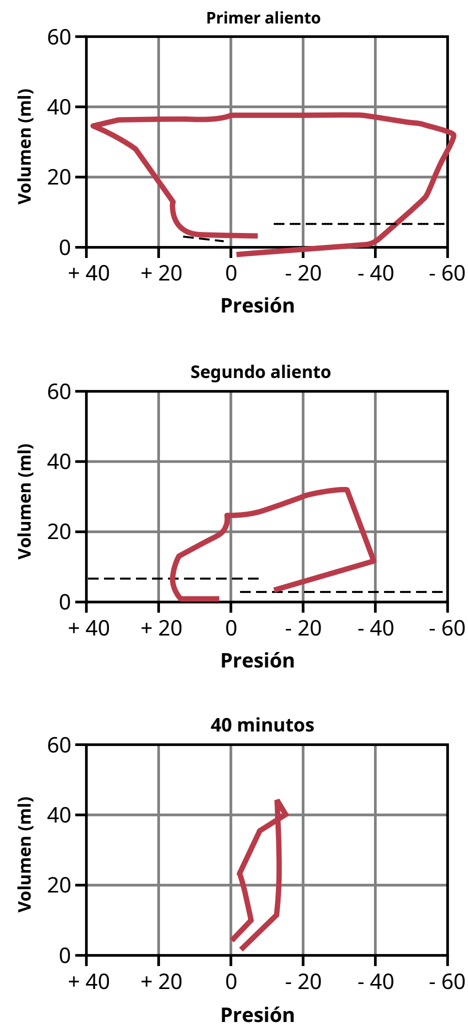


Figura 84-3. Curvas de presión-volumen de los pulmones (curvas de "cumplimiento") de un recién nacido inmediatamente después del nacimiento, que muestran las fuerzas extremas requeridas para respirar durante las dos primeras respiraciones de vida y el desarrollo de una curva de cumplimiento casi normal dentro de los 40 minutos posteriores al nacimiento. *(Modificado de Smith CA: El primer aliento. Ciencia ficción 209: 32, 1963. Copyright 1963 de Scientific American, Inc.)*

para oponerse a los efectos de esta tensión superficial y abrir los alvéolos por primera vez. Sin embargo, una vez que se abren los alvéolos, se puede realizar una mayor respiración con movimientos respiratorios relativamente débiles. Afortunadamente, las primeras inspiraciones del recién nacido normal son extremadamente poderosas; generalmente son capaces de crear una presión negativa de hasta 60 mmHg en el espacio intrapleural.

Figura 84-3. muestra las tremendas presiones intrapleurales negativas necesarias para abrir los pulmones al comienzo de la respiración. En la parte superior de la figura, se muestra la curva de presión-volumen (curva de "cumplimiento") para la primera respiración después del nacimiento. Observe, primero, que la parte inferior de la curva *comienza en el punto de presión cero* y se mueve hacia la derecha. La curva muestra que el volumen de aire en los pulmones permanece casi exactamente cero hasta que la presión negativa alcanza -40 centímetros de agua (-30 mm Hg). Luego, a medida que la presión negativa aumenta a -60 centímetros de agua, aproximadamente 40 ml de aire ingresan a los pulmones. Para desinflar el

pulmones, se requiere una presión positiva considerable, alrededor de +40 centímetros de agua, debido a la resistencia viscosa que ofrece el líquido en los bronquiolos.

Tenga en cuenta que la segunda respiración es mucho más fácil y requiere muchas menos presiones negativas y positivas. La respiración no se vuelve completamente normal hasta aproximadamente 40 minutos después del nacimiento, como se muestra en la tercera curva de cumplimiento, cuya forma se compara favorablemente con la del adulto normal, como se muestra enCapítulo 38.

El síndrome de dificultad respiratoria ocurre cuando la secreción de surfactante es deficiente. En una pequeña cantidad de bebés, especialmente los bebés prematuros y los bebés nacidos de madres con diabetes mellitus, se desarrolla una dificultad respiratoria severa desde las primeras horas hasta los primeros días después del nacimiento, y algunos bebés mueren aproximadamente al día siguiente. Los alvéolos de estos bebés al morir contienen grandes cantidades de líquido proteico, casi como si se hubiera filtrado plasma puro de los capilares hacia los alvéolos. El líquido también contiene células epiteliales alveolares descamadas. Esta condición se llama *enfermedad de la membrana hialina* porque los portaobjetos microscópicos del pulmón muestran que el material que llena los alvéolos parece una membrana hialina.

Un hallazgo característico en el síndrome de dificultad respiratoria es la incapacidad del epitelio respiratorio para secretar cantidades adecuadas de *tensioactivo,* una sustancia que normalmente se secreta en los alvéolos que disminuye la tensión superficial del líquido alveolar, lo que permite que los alvéolos se abran fácilmente durante la inspiración. Las células secretoras de surfactante (células epiteliales alveolares de tipo II) no comienzan a secretar surfactante hasta los últimos 1 a 3 meses de gestación. Por lo tanto, muchos bebés prematuros y algunos bebés nacidos a término nacen sin la capacidad de secretar suficiente surfactante, lo que causa tanto una tendencia al colapso de los alvéolos como el desarrollo de edema pulmonar. El papel del tensioactivo en la prevención de estos efectos se analiza en Capítulo 38.

Reajustes circulatorios al nacer

Tan esencial como el inicio de la respiración al nacer son los ajustes circulatorios inmediatos que permiten un flujo sanguíneo adecuado a través de los pulmones. Además, los ajustes circulatorios durante las primeras horas de vida provocan un flujo de sangre cada vez mayor a través del hígado del bebé, que hasta este momento ha tenido poco flujo sanguíneo. Para describir estos reajustes, primero consideramos la estructura anatómica de la circulación fetal.

Estructura anatómica específica de la circulación fetal

Debido a que los pulmones son principalmente no funcionales durante la vida fetal y debido a que el hígado solo funciona parcialmente, no es necesario que el corazón fetal bombee mucha sangre a través de los pulmones o el hígado. Sin embargo, el corazón fetal debe bombear grandes cantidades de sangre a través de la placenta. Por lo tanto, las disposiciones anatómicas especiales hacen que el sistema circulatorio fetal funcione de manera muy diferente al del bebé recién nacido.

Primero, como se muestra en **Figura 84-4.**, sangre volviendo de la placenta a través de la vena umbilical pasa a través del *conducto venoso,* principalmente sin pasar por el hígado. Luego, la mayor parte de la sangre que ingresa a la aurícula derecha desde la vena cava inferior se dirige en una vía recta a través de la cara posterior de la aurícula derecha y a través de la*foramen oval* directamente en la aurícula izquierda. Por lo tanto, la sangre bien oxigenada de la placenta ingresa principalmente al lado izquierdo del corazón, en lugar del lado derecho, y es bombeado por el ventrículo izquierdo principalmente hacia las arterias de la cabeza y las extremidades anteriores.

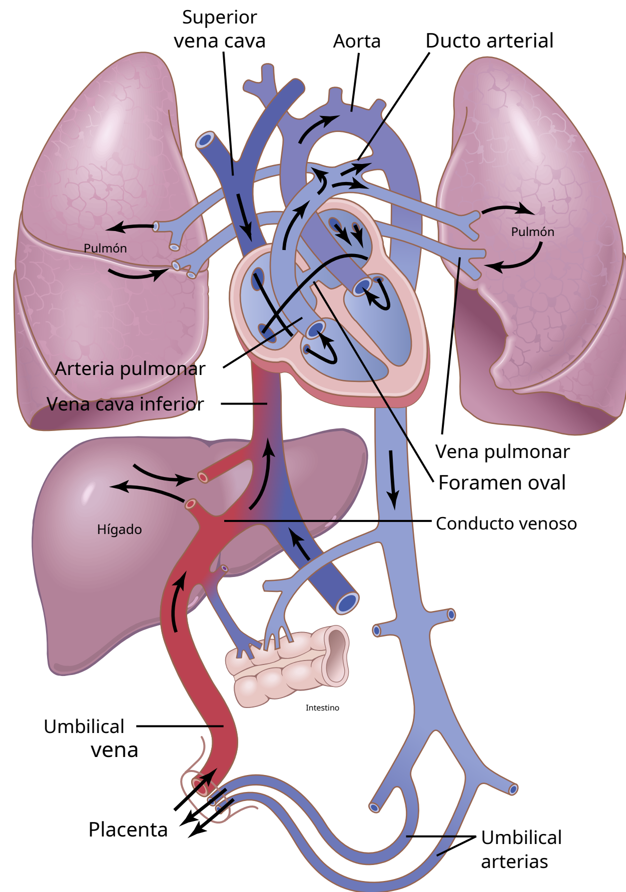


Figura 84-4. Organización de la circulación fetal.

La sangre que ingresa a la aurícula derecha desde la vena cava superior se dirige hacia abajo a través de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho. Esta sangre es principalmente sangre desoxigenada de la región de la cabeza del feto. Es bombeado por el ventrículo derecho hacia la arteria pulmonar y luego principalmente a través del*ducto arterial* en la aorta descendente, luego a través de las dos arterias umbilicales hasta la placenta, donde la sangre desoxigenada se oxigena.

Figura 84-5. muestra los porcentajes relativos de la sangre total bombeada por el corazón que pasa por los diferentes circuitos vasculares del feto. Aproximadamente el 55% de toda la sangre pasa por la placenta, dejando solo el 45% para atravesar todos los tejidos del feto. Además, durante la vida fetal, solo el 12% de la sangre fluye a través de los pulmones, mientras que inmediatamente después del nacimiento, prácticamente toda la sangre fluye a través de los pulmones.

Cambios en la circulación fetal al nacer

Los cambios básicos en la circulación fetal al nacer se analizan en Capitulo 23 en relación con las anomalías congénitas del conducto arterioso y del foramen oval que persisten a lo largo de la vida en unas pocas personas. Estos cambios se describen brevemente en las siguientes secciones.

Disminución de los vasos sanguíneos pulmonares y sistémicos aumentados. lar resistencias al nacer. Los principales cambios en la circulación al nacer son, en primer lugar, la pérdida del tremendo flujo sanguíneo a través de la placenta, que aproximadamente se duplica.

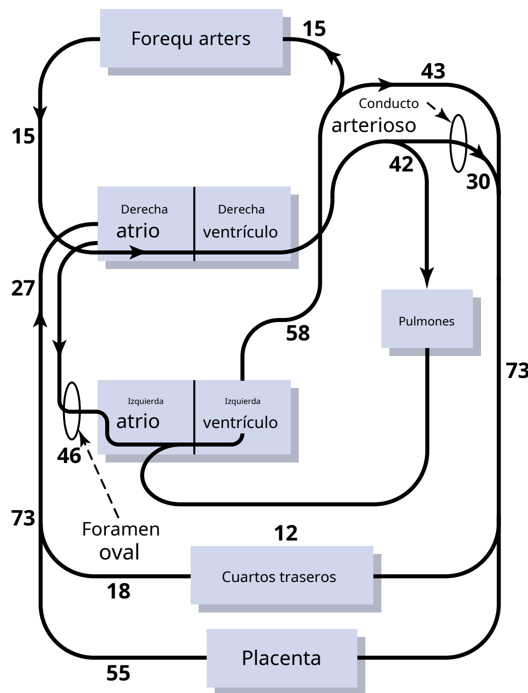


Figura 84-5. Diagrama del sistema circulatorio fetal, que muestra la distribución relativa del flujo sanguíneo a las diferentes áreas vasculares. Los números representan el porcentaje de la producción total de ambos lados del corazón que fluye a través de cada área en particular.

la resistencia vascular sistémica al nacer. Esta duplicación de la resistencia vascular sistémica aumenta la presión aórtica, así como las presiones en el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda.

Segundo, el *la resistencia vascular pulmonar disminuye en gran medida* como resultado de la expansión de los pulmones. En los pulmones fetales no expandidos, los vasos sanguíneos están comprimidos debido al pequeño volumen de los pulmones. Inmediatamente después de la expansión, estos vasos ya no se comprimen y la resistencia al flujo sanguíneo disminuye varias veces. Además, en la vida fetal, la hipoxia de los pulmones provoca una vasoconstricción tónica considerable de los vasos sanguíneos pulmonares, pero la vasodilatación tiene lugar cuando la aireación de los pulmones elimina la hipoxia. Todos estos cambios juntos reducen la resistencia al flujo sanguíneo a través de los pulmones hasta 5 veces, lo que

reduce la presión arterial pulmonar, la presión del ventrículo derecho, y *presión auricular derecha.*

Cierre del foramen oval. los *auricular derecho bajo presión* y el *presión auricular izquierda alta* que ocurren secundariamente a los cambios en las resistencias pulmonares y sistémicas al nacer, hacen que la sangre intente fluir hacia atrás a través del foramen oval, desde la aurícula izquierda hacia la aurícula derecha, en lugar de en la otra dirección, como ocurrió durante la vida fetal. En consecuencia, la pequeña válvula que se encuentra sobre el foramen oval en el lado izquierdo del tabique auricular se cierra sobre esta abertura, evitando así el flujo adicional a través del foramen oval.

En dos tercios de todas las personas, la válvula se adhiere sobre el foramen oval en unos pocos meses a algunos años y forma un cierre permanente. Sin embargo, incluso si no ocurre el cierre permanente, una condición llamada*foramen oval permeable*- a lo largo de la vida la presión de la aurícula izquierda normalmente permanece de 2 a 4 mmHg mayor que la presión de la aurícula derecha, y la contrapresión mantiene la válvula cerrada.

Cierre del Ductus Arteriosus. El conducto arterioso también cierra, pero por diferentes motivos. Primero, el aumento de la resistencia sistémica eleva la presión aórtica mientras que la disminución de la resistencia pulmonar reduce la presión arterial pulmonar.. Como consecuencia, después del nacimiento, la sangre comienza a fluir hacia atrás desde la aorta hacia la arteria pulmonar a través del conducto arterioso, en lugar de en la otra dirección, como en la vida fetal. Sin embargo, después de solo unas pocas horas, la pared muscular del conducto arterioso se contrae notablemente y, en 1 a 8 días, la constricción suele ser suficiente para detener todo el flujo sanguíneo. Se llama*cierre funcional* del conducto arterioso. Luego, durante los siguientes 1 a 4 meses, el conducto arterioso normalmente se ocluye anatómicamente por el crecimiento de tejido fibroso en su luz.

La causa del cierre del conducto arterioso se relaciona con el aumento de la oxigenación de la sangre que fluye a través del conducto, así como con la pérdida de los efectos relajantes vasculares de *prostaglandina E2* (PGE2). En la vida fetal, la presión parcial de oxígeno (Po_2) de la sangre del conducto es solo de 15 a 20 mm Hg, pero aumenta a aproximadamente 100 mm Hg en unas pocas horas después del nacimiento. Además, los experimentos han demostrado que el grado de contracción del músculo liso en la pared del conducto está muy relacionado con esta disponibilidad de oxígeno.

En uno de varios miles de bebés, el conducto no se cierra, lo que provoca una *conducto arterioso persistente,* cuyas consecuencias se discuten en Capitulo 23. Se ha postulado que el fracaso del cierre es el resultado de una dilatación excesiva del ductus causada por prostaglandinas vasodilatadoras, especialmente PGE2., en la pared del conducto. De hecho, la administración de la droga *indometacina,* que bloquea la síntesis de prostaglandinas, a menudo conduce al cierre.

Cierre del conducto venoso. En la vida fetal el portal La sangre del abdomen del feto se une a la sangre de la vena umbilical, y estas juntas pasan a través del *conducto venoso* directamente en la vena cava inmediatamente debajo del corazón pero por encima del hígado, sin pasar por el hígado.

Inmediatamente después del nacimiento, cesa el flujo sanguíneo a través de la vena umbilical, pero la mayor parte de la sangre portal aún fluye a través del conducto venoso, y solo una pequeña cantidad pasa por los canales del hígado. Sin embargo, en 1 a 3 horas, la pared muscular del conducto venoso se contrae fuertemente y cierra esta vía de flujo. Como consecuencia, la presión venosa portal aumenta de cerca de 0 a 6 a 10 mm Hg, lo que es suficiente para forzar el flujo de sangre venosa portal a través de los senos hepáticos. Aunque el conducto venoso rara vez deja de cerrarse, los mecanismos que provocan su cierre son inciertos.

Nutrición del recién nacido

Antes del nacimiento, el feto obtiene casi toda su energía de la glucosa obtenida de la sangre de la madre. Después del nacimiento, la cantidad de glucosa almacenada en el cuerpo del bebé en forma de glucógeno hepático y muscular es suficiente para satisfacer las necesidades del bebé durante solo unas pocas horas. El hígado del recién nacido todavía está lejos de ser funcionalmente adecuado al nacer, lo que evita una gluconeogénesis significativa. Por lo tanto, la concentración de glucosa en sangre del lactante con frecuencia cae el primer día a tan solo 30 a 40 mg / dl de plasma, que es menos de la mitad del valor normal. Afortunadamente, existen mecanismos apropiados que permiten al bebé utilizar las grasas y proteínas almacenadas.

para el metabolismo hasta que se pueda proporcionar la leche materna 2 a 3 días después.

Los problemas especiales también se asocian con frecuencia con el suministro de un suministro adecuado de líquidos al recién nacido porque la tasa de renovación de fluidos corporales del bebé es siete veces mayor que la de un adulto y el suministro de leche de la madre requiere varios días para desarrollarse. Por lo general, el peso del bebé disminuye entre un 5% y un 10% y, a veces, hasta un 20% durante los primeros 2 a 3 días de vida. La mayor parte de esta pérdida de peso es pérdida de líquidos más que de sólidos corporales.

Problemas funcionales especiales en el recién nacido

Una característica importante del recién nacido es la inestabilidad de los diversos sistemas de control hormonal y neurogénico. Esta inestabilidad se debe en parte al desarrollo inmaduro de los diferentes órganos del cuerpo y en parte al hecho de que los sistemas de control simplemente no se han adaptado a la nueva forma de vida.

Sistema respiratorio

La frecuencia respiratoria normal en un recién nacido es de aproximadamente 40 respiraciones por minuto, y el aire corriente con cada respiración promedia 16 ml, lo que da como resultado un volumen respiratorio minuto total de 640 ml / min, aproximadamente el doble en relación con el peso corporal que la de un adulto. *La capacidad residual funcional de los pulmones del bebé es solo la mitad de la de un adulto en relación con el peso corporal.* Esta diferencia provoca aumentos y disminuciones cíclicos excesivos en las concentraciones de gases en sangre del recién nacido si la frecuencia respiratoria se ralentiza, porque es el aire residual en los pulmones el que suaviza las variaciones de gases en sangre.

Circulación

Volumen de sangre. El volumen de sangre de un recién nacido inmediatamente después del nacimiento promedia alrededor de 300 ml, pero si el bebé se deja adherido a la placenta durante unos minutos después del nacimiento o si se quita el cordón umbilical para expulsar la sangre de sus vasos hacia el bebé, 75 ml de sangre ingresan al lactante, para un total de 375 ml. Luego, durante las siguientes horas, se pierde líquido en los espacios de tejido del neonato a partir de esta sangre, lo que aumenta el hematocrito pero devuelve el volumen de sangre una vez más al valor normal de unos 300 ml. Algunos pediatras creen que este volumen de sangre adicional que resulta de la extracción del cordón umbilical puede provocar un edema pulmonar leve con cierto grado de dificultad respiratoria, pero los glóbulos rojos adicionales también pueden ser valiosos para el bebé.

Salida cardíaca. El gasto cardíaco del recién nacido tiene una media de 500 ml / min, que, al igual que la respiración y el metabolismo corporal, es aproximadamente el doble en relación con el peso corporal que en el adulto. Ocasionalmente, un niño nace con un gasto cardíaco especialmente bajo causado por la hemorragia de gran parte de su volumen sanguíneo de la placenta al nacer.

Presion arterial. La presión arterial durante el primer día después del nacimiento tiene un promedio de aproximadamente 70 mm Hg sistólica y 50 mm Hg diastólica y aumenta lentamente durante los siguientes meses hasta aproximadamente 90/60 mm Hg. Luego se produce un aumento mucho más lento durante los años siguientes hasta que se alcanza la presión adulta de 115/70 mmHg en la adolescencia.

Características de la sangre. El recuento de glóbulos rojos en el recién nacido promedia alrededor de 4 millones por milímetro cúbico. Si se extrae sangre del cordón al bebé, el rojo

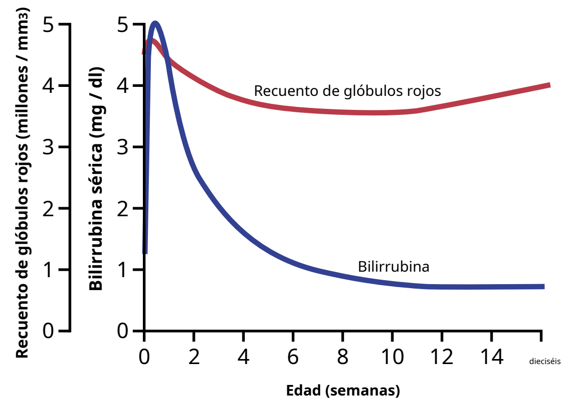


Figura 84-6. Cambios en el recuento de glóbulos rojos y en la concentración de bilirrubina sérica durante las primeras 16 semanas de vida, mostrando anemia fisiológica a las 6 a 12 semanas de vida e hiperbilirrubinemia fisiológica durante las primeras 2 semanas de vida.

El recuento de glóbulos aumenta de 0,5 a 0,75 millones adicionales durante las primeras horas de vida, lo que da un recuento de glóbulos rojos de aproximadamente 4,75 millones por milímetro cúbico, como se muestra en **Figura 84-6.**. Posteriormente, sin embargo, se forman pocos glóbulos rojos nuevos en el bebé durante las primeras semanas de vida, presumiblemente porque el estímulo hipóxico de la vida fetal ya no está presente para estimular la producción de glóbulos rojos. Por lo tanto, como se muestra en**Figura 84-6.**, el recuento promedio de glóbulos rojos cae a menos de 4 millones por milímetro cúbico alrededor de las 6 a 8 semanas de edad. A partir de ese momento, el aumento de la actividad del bebé proporciona el estímulo apropiado para que el recuento de glóbulos rojos vuelva a la normalidad en otros 2 a 3 meses. Inmediatamente después del nacimiento, el recuento de glóbulos blancos del recién nacido es de aproximadamente 45.000 por milímetro cúbico, que es aproximadamente cinco veces mayor que el de un adulto normal.

Ictericia neonatal y eritroblastosis fetal. Bil-
La irubina formada en el feto puede atravesar la placenta hacia la madre y excretarse a través del hígado de la madre. Inmediatamente después del nacimiento, el único medio para eliminar la bilirrubina del recién nacido es a través del propio hígado del recién nacido, que durante la primera semana de vida funciona mal y es incapaz de conjugar cantidades significativas de bilirrubina con ácido glucurónico para su excreción en la bilis. En consecuencia, la concentración plasmática de bilirrubina aumenta de un valor normal de menos de 1 mg / dl a un promedio de 5 mg / dl durante los primeros 3 días de vida y luego gradualmente vuelve a la normalidad a medida que el hígado se vuelve funcional. Este efecto, llamado*hiperbilirrubinemia fisiológica,* se muestra en **Figura 84-6.**, y se asocia con leves *ictericia* (amarillez) de la piel del bebé y especialmente de la esclerótica de sus ojos durante una semana o dos.

Sin embargo, con mucho, la causa anormal más importante de ictericia neonatal grave es *eritroblastosis fetal,* que se analiza en detalle en los capítulos 33 y 36 en relación con la incompatibilidad del factor Rh entre el feto y la madre. Brevemente, el*bebé eritroblastótico* hereda los glóbulos rojos Rh positivos del padre, mientras que la madre es Rh negativo. Luego, la madre se inmuniza contra el factor Rh positivo (una proteína) en las células sanguíneas del feto, y sus anticuerpos destruyen los glóbulos rojos fetales, liberando cantidades extremas de bilirrubina en el plasma del feto y a menudo causando

muerte fetal por falta de glóbulos rojos adecuados. Antes del advenimiento de la terapéutica obstétrica moderna, se producían casos leves o graves de esta afección en 1 de cada 50 a 100 recién nacidos.

Equilibrio de líquidos, equilibrio ácido-base y función renal

La tasa de ingesta y excreción de líquidos en el recién nacido es siete veces mayor en relación con el peso que en el adulto, lo que significa que la alteración de incluso un pequeño porcentaje en la ingesta o la salida de líquidos puede causar anomalías de rápido desarrollo.

La tasa de metabolismina en el lactante también es dos veces mayor en relación con la masa corporal que en el adulto, lo que significa que normalmente se forma el doble de ácido, lo que crea una tendencia a la acidosis en el lactante. El desarrollo funcional de los riñones no se completa hasta el final aproximadamente del primer mes de vida. Por ejemplo, los riñones del recién nacido pueden concentrar la orina a sólo 1,5 veces la osmolaridad del plasma, mientras que el adulto puede concentrar la orina a tres o cuatro veces la osmolaridad del plasma. Por lo tanto, considerando la inmadurez de los riñones, junto con el marcado recambio de líquidos en el lactante y la rápida formación de ácido, se puede comprender fácilmente que entre los problemas más importantes de la infancia se encuentran la acidosis, la deshidratación y, más raramente, la sobrehidratación.

Función del hígado

Durante los primeros días de vida, la función hepática del recién nacido puede ser bastante deficiente, como lo demuestran los siguientes efectos:

1. El hígado del recién nacido conjuga mal la bilirrubina con el ácido glucurónico y, por tanto, excreta sólo una pequeña cantidad de bilirrubina durante los primeros días de vida.
2. Debido a que el hígado del recién nacido es deficiente en la formación de proteínas plasmáticas, la concentración de proteínas plasmáticas cae durante las primeras semanas de vida entre un 15% y un 20% menos que la de los niños mayores. Ocasionalmente, la concentración de proteínas desciende tanto que se desarrolla un edema hipoproteinémico.
3. La función de gluconeogénesis del hígado del recién nacido es particularmente deficiente. Como resultado, el nivel de glucosa en sangre del recién nacido no alimentado cae a aproximadamente 30 a 40 mg / dl (≈40% de lo normal), y el lactante debe depender principalmente de las grasas almacenadas para obtener energía hasta que pueda alimentarse lo suficiente.
4. El hígado del recién nacido también suele formar muy pocos factores sanguíneos necesarios para la coagulación normal de la sangre.

Digestión, absorción y metabolismo de los alimentos energéticos y la nutrición

En general, la capacidad del recién nacido para digerir, absorber y metabolizar los alimentos no es diferente de la del niño mayor, con las siguientes tres excepciones:

1. *La secreción de amilasa pancreática en el recién nacido es deficiente*, por lo que el recién nacido usa almidones de manera menos adecuada que los niños mayores.
2. *La absorción de grasas del tracto gastrointestinal es algo menor que en el niño mayor.* En consecuencia, la leche con un alto contenido de grasa, como la leche de vaca, a menudo se absorbe de forma inadecuada.
3. Debido a que el hígado funciona de manera imperfecta durante al menos la primera semana de vida, *La concentración de glucosa en sangre es inestable y baja.*

El neonato es especialmente capaz de sintetizar y almacenar proteínas. De hecho, con una dieta adecuada, hasta el 90% de los aminoácidos ingeridos se utiliza para la formación de proteínas corporales, que es un porcentaje mucho mayor que en los adultos.

Aumento de la tasa metabólica y baja temperatura corporal Regulación. La tasa metabólica normal del recién nacido en relación con el peso corporal es aproximadamente el doble que la del adulto, lo que también explica el hecho de que el gasto cardíaco y el volumen respiratorio minuto son dos veces mayores en relación con el peso corporal del lactante.

Debido a que el área de superficie corporal es grande en relación con la masa corporal, el cuerpo pierde calor fácilmente. Como resultado, la temperatura corporal del recién nacido, particularmente de los bebés prematuros, desciende fácilmente.**Figura 84-7.** muestra que la temperatura corporal de incluso un bebé normal a menudo desciende varios grados durante las primeras horas después del nacimiento, pero vuelve a la normalidad en 7 a 10 horas. Aún así, los mecanismos reguladores de la temperatura corporal siguen siendo deficientes durante los primeros días de vida, lo que permite marcadas desviaciones de temperatura, que también se muestran en**Figura 84-7.**.

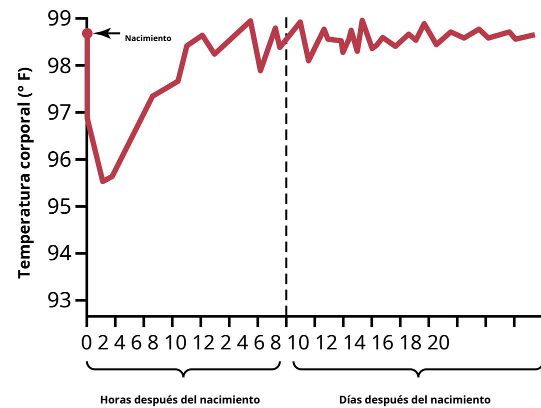


Figura 84-7. Caída de la temperatura corporal del recién nacido inmediatamente después del nacimiento e inestabilidad de la temperatura corporal durante los primeros días de vida.

Necesidades nutricionales durante las primeras semanas de vida

Al nacer, un neonato suele estar en completo equilibrio nutricional, siempre que la madre haya tenido una dieta adecuada. Además, la función del sistema gastrointestinal suele ser más que adecuada para digerir y asimilar todas las necesidades nutricionales del lactante si se aportan los nutrientes adecuados en la dieta. Sin embargo, ocurren tres problemas específicos en la nutrición temprana del bebé.

Necesidad de calcio y vitamina D. Porque el neonato se encuentra en una etapa de rápida osificación de sus huesos al nacer, es necesario un suministro rápido de calcio durante la infancia. Por lo general, se suministra adecuadamente mediante la dieta habitual de leche. Sin embargo, la absorción de calcio en el tracto gastrointestinal es deficiente en ausencia de vitamina D. Por lo tanto, en solo unas pocas semanas, se puede desarrollar un raquitismo severo en los bebés que tienen deficiencia de vitamina D. Esto es particularmente cierto en los bebés prematuros porque sus tractos gastrointestinales absorben el calcio incluso con menos eficacia que los de los bebés normales.

Necesidad de hierro en la dieta. Si la madre ha tenido un Para igualar las cantidades de hierro en su dieta, el hígado del bebé generalmente ha almacenado suficiente hierro para seguir formando glóbulos durante 4 a 6 meses después del nacimiento. Sin embargo, si la madre no ha tenido suficiente hierro en su dieta, es probable que se presente anemia grave en el bebé después de aproximadamente 3 meses de vida. Para prevenir esto

Es posible que sea deseable la alimentación temprana del lactante con yema de huevo, que contiene cantidades razonablemente grandes de hierro, o la administración de hierro en alguna otra forma antes del segundo o tercer mes de vida.

Deficiencia de vitamina C en bebés. Ácido ascórbico (vitamina C) no se almacena en cantidades significativas en los tejidos fetales, sin embargo, es necesario para la formación adecuada de cartílago, hueso y otras estructuras intercelulares del bebé. Sin embargo, normalmente se proporcionan cantidades adecuadas de vitamina C en la leche materna de la madre, a menos que la madre tenga una deficiencia grave de vitamina C. La leche de vaca tiene solo una cuarta parte de la vitamina C que la leche humana. En algunos casos, se prescribe jugo de naranja u otras fuentes de ácido ascórbico para bebés con deficiencia de vitamina C.

Inmunidad

El recién nacido hereda un alto grado de inmunidad de la madre porque muchos anticuerpos proteicos se difunden desde la sangre de la madre a través de la placenta hasta el feto. Sin embargo, el recién nacido no forma anticuerpos propios en un grado significativo. Al final del primer mes, las gammaglobulinas del bebé, que contienen los anticuerpos, han disminuido a menos de la mitad del nivel original, con la correspondiente disminución de la inmunidad. A partir de entonces, el propio sistema inmunológico del bebé comienza a formar anticuerpos y la concentración de gammaglobulina vuelve esencialmente a la normalidad a la edad de 12 a 20 meses.

A pesar de la disminución de las gammaglobulinas poco después del nacimiento, los anticuerpos heredados de la madre protegen al bebé durante aproximadamente 6 meses contra la mayoría de las principales enfermedades infecciosas infantiles, como la difteria, el sarampión y la poliomielitis. Por lo tanto, la inmunización contra estas enfermedades antes de los 6 meses no suele ser necesaria. Sin embargo, los anticuerpos heredados contra la tos ferina normalmente son insuficientes para proteger al recién nacido; por lo tanto, para una total seguridad, el bebé requiere inmunización contra esta enfermedad a partir del segundo mes de vida. Los profesionales de la salud recomiendan que los niños reciban cinco "vacunas" que combinan vacunas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTaP) a las 2, 4, 6 y 15 a 18 meses, y luego a los 4 a 6 años de edad.

Alergia. Los bebés recién nacidos rara vez están sujetos a alergias. Varios meses después, sin embargo, cuando los propios anticuerpos del bebé comienzan a formarse, pueden desarrollarse estados alérgicos extremos, que a veces resultan en un eccema grave, anomalías gastrointestinales e incluso anafilaxia. A medida que el niño crece y se desarrollan grados aún más altos de inmunidad, estas manifestaciones alérgicas suelen desaparecer. Esta relación de la inmunidad a la alergia se analiza enCapítulo 35.

Problemas endocrinos

Por lo general, el sistema endocrino del bebé está muy desarrollado al nacer y los bebés rara vez presentan anomalías endocrinas inmediatas. Sin embargo, la endocrinología de la infancia es importante en las siguientes circunstancias especiales:

1. Si una madre embarazada que tiene una niña es tratada con una hormona androgénica o si se desarrolla un tumor androgénico durante el embarazo, la niña nacerá con un alto grado de masculinización de sus órganos sexuales, lo que resultará en un tipo de *hermafroditismo.*
2. Las hormonas sexuales secretadas por la placenta y por las glándulas de la madre durante el embarazo ocasionalmente hacen que los senos del recién nacido formen leche durante los primeros días de vida. A veces, los senos se inflaman o *mastitis infecciosa* se desarrolla.
3. Un bebé nacido de una madre diabética no tratada tendrá una hipertrofia e hiperfunción considerables de los islotes de Langerhans en el páncreas. Como consecuencia, la concentración de glucosa en sangre del bebé puede caer a menos de 20 mg / dl poco después del nacimiento. Afortunadamente, en el recién nacido, a diferencia del adulto, el shock de insulina o el coma por este bajo nivel de concentración de glucosa en sangre rara vez se desarrolla. La diabetes materna tipo 2 es la causa más común de bebés grandes. La diabetes tipo 2 en la madre se asocia con resistencia a los efectos metabólicos de la insulina y aumentos compensatorios de la concentración plasmática de insulina. Se cree que los altos niveles de insulina estimulan el crecimiento fetal y contribuyen a aumentar el peso al nacer. Un mayor suministro de glucosa y otros nutrientes al feto también puede contribuir a un mayor crecimiento fetal. Sin embargo, la mayor parte del aumento de peso fetal se debe al aumento de la grasa corporal; generalmente hay un pequeño aumento en la longitud del cuerpo, aunque el tamaño de algunos órganos puede aumentar*(organomegalia).* Cuando una madre tiene diabetes tipo 1 no controlada (causada por la falta de secreción de insulina), el crecimiento fetal puede verse atrofiado debido a los déficits metabólicos en la madre, y el crecimiento y la maduración de los tejidos del recién nacido a menudo se atrofian. Además, existe una alta tasa de mortalidad intrauterina. Entre los fetos que llegan a término, todavía existe una alta tasa de mortalidad. Dos tercios de los bebés que mueren sucumben a*síndrome de dificultad respiratoria,* que se describe anteriormente en este capítulo.
4. Ocasionalmente, un niño nace con cortezas suprarrenales hipofuncionales, a menudo como resultado de *agenesia* de las glándulas suprarrenales o *atrofia por agotamiento*, que puede ocurrir cuando las glándulas suprarrenales se han sobreestimulado enormemente.
5. Si una mujer embarazada tiene hipertiroidismo o se trata con un exceso de hormona tiroidea, es probable que el bebé nazca con una glándula tiroides hiposecretora temporalmente. Por el contrario, si antes del embarazo a una mujer le han extirpado la glándula tiroides, su glándula pituitaria puede secretar grandes cantidades de tirotropina durante la gestación y el niño puede nacer con hipertiroidismo temporal.
6. En un feto que carece de secreción de hormona tiroidea, los huesos crecen mal y hay retraso mental, lo que resulta en la condición llamada *enanismo cretino,* que se discute en Capítulo 77.

Problemas especiales de la prematuridad

Todos los problemas de la vida neonatal que acabamos de señalar se agravan gravemente en la prematuridad. Se pueden clasificar en los dos siguientes títulos: (1) inmadurez de ciertos sistemas de órganos y (2) inestabilidad de los diferentes sistemas de control homeostático. Los avances en la atención médica han mejorado enormemente los resultados para los bebés prematuros en los últimos años. La tasa de supervivencia de los bebés “extremadamente prematuros” (nacidos con menos de 28 semanas de gestación) es de aproximadamente 80% a 90% con atención médica moderna. Sin embargo, con cada semana de gestación acortada por debajo de las 28 semanas, la tasa de supervivencia disminuye; a las 22 semanas o menos de edad gestacional, el bebé prematuro rara vez sobrevive.

Desarrollo inmaduro del lactante prematuro

Casi todos los sistemas de órganos del cuerpo son inmaduros en el bebé prematuro y requieren una atención especial si se quiere salvar la vida del bebé prematuro.

Respiración. Es especialmente probable que el sistema respiratorio esté subdesarrollado en el bebé extremadamente prematuro. La capacidad vital y la capacidad residual funcional de los pulmones son especialmente pequeñas en relación con el tamaño del bebé. Además, la secreción de tensioactivo está deprimida o ausente. Como consecuencia,*síndrome de dificultad respiratoria* es una causa común de muerte. Además, la baja capacidad residual funcional en el bebé prematuro a menudo se asocia con la respiración periódica del tipo de Cheyne-Stokes.

Función gastrointestinal. Otro gran problema de el bebé prematuro está ingiriendo y absorbiendo alimentos adecuados. En los bebés prematuros de más de 2 meses, los sistemas digestivo y de absorción son casi siempre inadecuados. La absorción de grasa es tan pobre que el bebé prematuro debe tener una dieta baja en grasas. Además, debido a que la absorción de calcio es inusualmente difícil en los bebés prematuros, se puede desarrollar un raquitismo severo antes de que se reconozca la dificultad. Por esta razón, es necesaria una atención especial a la ingesta adecuada de calcio y vitamina D.

Función de otros órganos. La inmadurez de otros sistemas de órganos que con frecuencia causa serias dificultades en el bebé prematuro incluye (1) inmadurez del hígado, que da como resultado un metabolismo intermedio deficiente y, a menudo, una tendencia al sangrado como resultado de la formación deficiente de factores de coagulación; (2) inmadurez de los riñones, que son particularmente deficientes en su capacidad para eliminar los ácidos del cuerpo, lo que predispone al lactante a la acidosis ya graves anomalías en el equilibrio de líquidos; (3) inmadurez del mecanismo de formación de sangre de la médula ósea, que permite el rápido desarrollo de la anemia; y (4) disminución de la formación de gammaglobulina por el sistema linfoide, que a menudo conduce a una infección grave.

Inestabilidad de los sistemas de control homeostático en lactantes prematuros

La inmadurez de los diferentes sistemas de órganos en el bebé prematuro crea un alto grado de inestabilidad en los mecanismos homeostáticos del cuerpo. Por ejemplo, el equilibrio ácido-base puede variar enormemente, especialmente cuando la tasa de ingesta de alimentos varía de vez en cuando. Asimismo, la concentración de proteínas en sangre suele ser baja debido al desarrollo inmaduro del hígado, lo que a menudo conduce a*edema hipoproteinémico.* La incapacidad del lactante para regular su concentración de iones calcio puede provocar tetania hipocalcémica. Además, la concentración de glucosa en sangre puede variar entre límites extremadamente amplios de 20 a más de 100 mg / dl, dependiendo principalmente de la regularidad de la alimentación.

Inestabilidad de la temperatura corporal. Un problema importante El lema del bebé prematuro es la incapacidad de mantener una temperatura corporal normal. La temperatura del bebé prematuro tiende a acercarse a la de su entorno. A temperatura ambiente normal, la temperatura del bebé (en grados Fahrenheit) puede estabilizarse en los 90 o incluso en los 80. Los estudios muestran que una temperatura corporal mantenida por debajo de 96 ° F (35,5 ° C) se asocia con una incidencia particularmente alta de muerte, lo que explica el uso casi obligatorio de la incubadora para tratar la prematuridad.

Peligro de ceguera por exceso de oxigenoterapia en el lactante prematuro

Debido a que los bebés prematuros experimentan con frecuencia dificultad respiratoria, la oxigenoterapia se ha utilizado a menudo para tratar

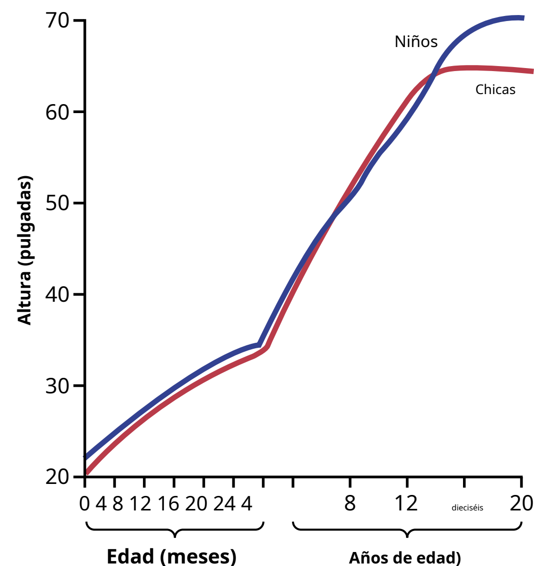


Figura 84-8. Altura media de los chicos *(curva azul)* y chicas *(curva roja)* desde la infancia hasta los 20 años.

estos bebés. Sin embargo, el uso excesivo de oxígeno en el tratamiento de bebés prematuros, especialmente en la prematuridad temprana, puede provocar ceguera porque demasiado oxígeno detiene el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en la retina. Luego, cuando se detiene la oxigenoterapia, los vasos sanguíneos intentan recuperar el tiempo perdido y estallan con una gran masa de vasos que crecen a lo largo del humor vítreo, bloqueando la luz de la pupila a la retina. Posteriormente, los vasos se reemplazan con una masa de tejido fibroso donde debe ubicarse el humor vítreo claro del ojo.

Esta condición, conocida como *fibroplasias retrolentales,* causa ceguera permanente. Por esta razón, es particularmente importante evitar el tratamiento de bebés prematuros con altas concentraciones de oxígeno respiratorio. Los estudios fisiológicos indican que los bebés prematuros generalmente están seguros con hasta un 40% de oxígeno en el aire respirado, pero algunos fisiólogos infantiles creen que la seguridad completa solo se puede lograr con una concentración normal de oxígeno en el aire respirado.

Crecimiento y desarrollo del niño

Los principales problemas fisiológicos del niño más allá del período neonatal están relacionados con las necesidades metabólicas especiales para el crecimiento, que se han tratado por completo en las secciones de este libro sobre metabolismo y endocrinología.

Figura 84-8. muestra los cambios en la estatura de niños y niñas desde el momento del nacimiento hasta la edad de 20 años. Tenga en cuenta especialmente que estas alturas son paralelas casi exactamente hasta el final de la primera década de vida. Entre las edades de 11 y 13 años, los estrógenos femeninos comienzan a formarse y causan un rápido crecimiento en altura, pero la unión temprana de las epífisis de los huesos largos aproximadamente entre los 14 y los 16 años de vida, por lo que el crecimiento en altura cesa. Por el contrario, el efecto de la testosterona en el hombre provoca un crecimiento adicional a una edad ligeramente posterior, principalmente entre los 13 y los 17 años. El macho, sin embargo, experimenta un crecimiento más prolongado debido a la unión tardía de las epífisis, por lo que su altura final es considerablemente mayor que la de la hembra.

Crecimiento conductual

El crecimiento del comportamiento está principalmente relacionado con la madurez del sistema nervioso. Es difícil disociar la madurez de las estructuras anatómicas del sistema nervioso de la madurez provocada por el entrenamiento. Los estudios anatómicos muestran que ciertos tractos principales del sistema nervioso central no están completamente mielinizados hasta el final del primer año de vida. Por esta razón, con frecuencia se afirma que el sistema nervioso no es completamente funcional al nacer. La corteza cerebral y sus funciones asociadas, como la visión, parecen requerir varios meses después del nacimiento para que se produzca el desarrollo funcional final.

Al nacer, la masa cerebral infantil es solo el 26% de la masa cerebral adulta y el 55% al año, pero alcanza proporciones casi adultas al final del segundo año. Este proceso también se asocia con el cierre de las fontanelas y suturas del cráneo, lo que permite solo un 20% de crecimiento adicional del cerebro más allá de los primeros 2 años de vida.**Figura 84-9.** muestra una tabla de progreso normal para el bebé durante el primer año de vida. La comparación de este cuadro con el desarrollo real del bebé se utiliza para la evaluación clínica del crecimiento mental y conductual.



Figura 84-9. Desarrollo conductual del lactante durante el primer año de vida.

Bibliografía

Alexander BT, Dasinger JH, Intapad S: Programación fetal y patología cardiovascular. Compr Physiol 5: 997, 2015.

Alvarez SGV, McBrien A: Conducto arterioso y ecocardiografía fetal: implicaciones para la práctica. Semin Fetal Neonatal Med 23: 285, 2018.

Burton GJ, Jauniaux E: Fisiopatología de la restricción del crecimiento fetal derivada de la placenta. Am J Obstet Gynecol 218 (2S): S745, 2018. Di Fiore JM, Vento M: hipoxemia intermitente y estrés oxidativo en bebés prematuros. Respir Physiol Neurobiol 266: 121, 2019.

Ducsay CA, Goyal R, Pearce WJ, Wilson S, Hu XQ, Zhang L: hipoxia gestacional y plasticidad del desarrollo. Physiol Rev 98: 1241, 2018.

Finken MJJ, van der Steen M, Smeets CCJ, et al: Niños nacidos pequeños para la edad gestacional: diagnóstico diferencial, evaluación genética molecular e implicaciones. Endocr Rev 39: 851, 2018.

Gao Y, Raj JU: Regulación de la circulación pulmonar en el feto y el recién nacido. Physiol Rev 90: 1291, 2010.

Gentle SJ, Abman SH, Ambalavanan N: Oxigenoterapia e hipertensión pulmonar en bebés prematuros. Clin Perinatol 46: 611, 2019.

Gilmore JH, Knickmeyer RC, Gao W: Imágenes del desarrollo cerebral estructural y funcional en la primera infancia. Nat Rev Neurosci 19: 123, 2018.

McDonald FB, Dempsey EM, O'Halloran KD: El impacto de la adversidad prematura en la función cardiorrespiratoria. Exp Physiol 105; 17, 2020.

Muglia LJ, Katz M: El enigma del parto prematuro espontáneo. N Engl J Med 362: 529, 2010.

Perico N, Askenazi D, Cortinovis M, Remuzzi G: factores de riesgo maternos y ambientales para la LRA neonatal y sus consecuencias a largo plazo. Nat Rev Nephrol 14: 688, 2018.

Ream MA, Lehwald L: Consecuencias neurológicas del parto prematuro. Curr Neurol Neurosci Rep 2018 16 de junio; 18 (8): 48. doi: 10.1007 / s11910-018-0862-2.

Reynolds LA, Finlay BB: factores de la vida temprana que afectan el desarrollo de alergias. Nat Rev Immunol 17: 518, 2017.

Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER: Mejora de los resultados del embarazo en mujeres con diabetes mellitus: manejo moderno. Nat Rev Endocrinol 15: 406, 2019.

Sferruzzi-Perri AN, Sandovici I, Constancia M, Fowden AL: Fenotipo placentario y factores de crecimiento similares a la insulina: asignación de recursos para el crecimiento fetal. J Physiol 595: 5057, 2017.

Short KM, Smyth IM: La contribución de la morfogénesis ramificada al desarrollo y la enfermedad del riñón. Nat Rev Nephrol 12: 754, 2016.

Zhang X, Zhivaki D, Lo-Man R: aspectos únicos del sistema inmunológico perinatal. Nat Rev Immunol 17: 495, 2017.



CAPÍTULO 8 5

UN IT XV

Fisiología deportiva

Son pocas las tensiones a las que está expuesto el cuerpo que se acercan a las tensiones extremas del ejercicio intenso. De hecho, si algunos de los ejercicios extremos se mantuvieron incluso durante períodos moderadamente prolongados, podrían ser letales. Por lo tanto, la fisiología del deporte es principalmente una discusión de los límites últimos a los que se pueden enfatizar varios de los mecanismos corporales. Para dar un ejemplo simple: en una persona que tiene una fiebre extremadamente alta que se acerca al nivel de letalidad, el metabolismo del cuerpo aumenta hasta aproximadamente un 100% por encima de lo normal. En comparación, el metabolismo del cuerpo durante una carrera de maratón puede aumentar hasta un 2000% por encima de lo normal.

Atletas femeninos y masculinos

La mayoría de los datos cuantitativos que se dan en este capítulo son para el atleta masculino joven, no porque sea deseable conocer solo estos valores, sino porque solo en atletas masculinos jóvenes se han realizado mediciones relativamente completas. Las mediciones en atletas mayores y en mujeres son mucho menos completas. Sin embargo, para las mediciones que se han realizado en la atleta femenina, se aplican principios fisiológicos básicos similares, excepto por las diferencias cuantitativas causadas por diferencias en el tamaño corporal, la composición corporal y la presencia o ausencia de la hormona sexual masculina testosterona.

En general, la mayoría de los valores cuantitativos para las mujeres, como la fuerza muscular, la ventilación pulmonar y el gasto cardíaco, todos los cuales están relacionados principalmente con la masa muscular, varían entre dos tercios y tres cuartos de los valores registrados en los hombres, aunque hay muchos excepciones a esta generalización. Cuando se mide en términos de fuerza por centímetro cuadrado de área de sección transversal, el músculo femenino puede alcanzar casi exactamente la misma fuerza máxima de contracción que la del músculo masculino, entre 3 y 4 kg / cm_2. Por lo tanto, la mayor parte de la diferencia en el rendimiento muscular total radica en el porcentaje extra del cuerpo masculino que es músculo, que es causado en parte por diferencias endocrinas que discutiremos más adelante.

Las capacidades de rendimiento del atleta femenino frente al masculino se ilustran mediante las velocidades relativas de carrera para una carrera de maratón. En comparación, la mejor mujer tuvo una velocidad de carrera un 11% menor que la del mejor hombre. Para otros eventos, sin embargo, las mujeres a veces han tenido récords más rápidos que los hombres, por ejemplo, para el nado de ida y vuelta a través del Canal de la Mancha, para el cual la disponibilidad de grasa adicional parece ser una ventaja para el aislamiento térmico, la flotabilidad y el aumento de peso. energía a largo plazo.

Testosterona secretada por los testículos masculinos tiene un poderoso *efecto anabólico* al provocar un gran aumento de la deposición de proteínas en todo el cuerpo, pero especialmente en los músculos. De hecho, incluso un hombre que participa en muy poca actividad deportiva pero que, no obstante, tiene un nivel normal de testosterona, tendrá músculos que crecen aproximadamente un 40% más que los de una mujer comparable sin testosterona.

La hormona sexual femenina *estrógeno* probablemente también explica parte de la diferencia entre el rendimiento femenino y masculino, aunque no tanto como la testosterona. El estrógeno aumenta la deposición de grasa en la mujer, especialmente en los senos, las caderas y el tejido subcutáneo. Al menos en parte por esta razón, el promedio de mujeres jóvenes no atléticas (de 16 a 19 años) tiene aproximadamente un 34% de composición de grasa corporal, en contraste con los hombres jóvenes no atléticos (de 16 a 19 años), que tienen aproximadamente un 23% (**Figura 85-1.**). Los porcentajes promedio de grasa corporal son más altos en hombres y mujeres mayores y han aumentado sustancialmente durante los últimos 20 a 30 años a medida que la prevalencia de la obesidad ha aumentado en las poblaciones de la mayoría de los países desarrollados. En los Estados Unidos, por ejemplo, la prevalencia de la obesidad ahora en aproximadamente el 37% de la población adulta. El aumento de la composición de la grasa corporal va en detrimento de los niveles más altos de rendimiento deportivo en eventos en los que el rendimiento depende de la velocidad o de la relación entre la fuerza muscular total del cuerpo y el peso corporal.

Músculos en ejercicio

Fuerza, potencia y resistencia de los músculos

El determinante final común del éxito en los eventos deportivos es lo que los músculos pueden hacer por usted, es decir, qué fuerza pueden brindar cuando se necesita, qué poder pueden lograr en el desempeño del trabajo y cuánto tiempo pueden continuar su actividad. .

La fuerza de un músculo está determinada principalmente por su tamaño, con un *fuerza contráctil máxima entre 3 y 4 kg / cm_2* del área de la sección transversal del músculo. Por lo tanto, una persona que ha agrandado sus músculos a través de un programa de entrenamiento físico, tendrá la fuerza muscular correspondientemente aumentada.

Para dar un ejemplo de fuerza muscular, un levantador de pesas masculino de clase mundial podría tener un músculo cuádriceps con un área de sección transversal de hasta 150 centímetros cuadrados. Esta medida se traduciría en una fuerza contráctil máxima de 525 kilogramos (o 1155 libras), con toda esta fuerza aplicada al tendón rotuliano. Por lo tanto, uno

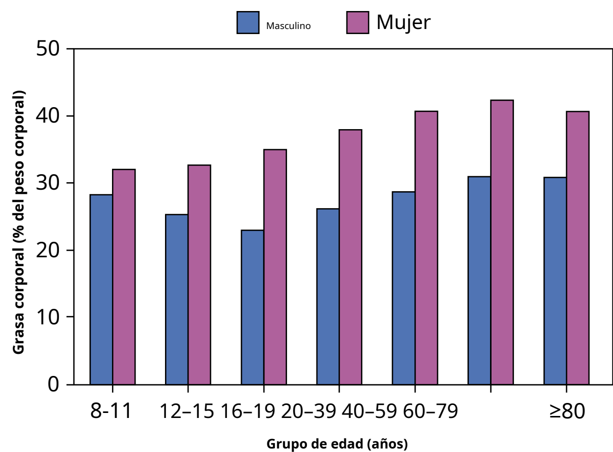


Figura 85-1. Porcentaje medio de grasa corporal en hombres y mujeres de diferentes edades. *(Datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición, Estados Unidos, 1999-2004*).

Puede comprender fácilmente cómo es posible que este tendón a veces se rompa o, de hecho, sea avulsionado de su inserción en la tibia debajo de la rodilla. Además, cuando tales fuerzas ocurren en los tendones que atraviesan una articulación, se aplican fuerzas similares a las superficies de la articulación o, a veces, a los ligamentos que atraviesan las articulaciones, lo que explica eventos como cartílagos desplazados, fracturas por compresión alrededor de la articulación y ligamentos desgarrados.

los *sosteniendo la fuerza* de los músculos es aproximadamente un 40% mayor que la fuerza contráctil. Es decir, si un músculo ya está contraído y luego una fuerza intenta estirar el músculo, como ocurre al aterrizar después de un salto, esta acción requiere aproximadamente un 40% más de fuerza que la que se puede lograr con una contracción de acortamiento. Por lo tanto, la fuerza de 525 kilogramos calculada previamente para el tendón rotuliano durante la contracción muscular se convierte en 735 kilogramos (1617 libras) durante las contracciones de retención, lo que agrava aún más los problemas de los tendones, articulaciones y ligamentos. También puede provocar un desgarro interno en el músculo. De hecho, el estiramiento enérgico de un músculo contraído al máximo es una de las formas más seguras de crear el mayor grado de dolor muscular.

El trabajo mecánico realizado por un músculo es la cantidad de fuerza aplicada por el músculo multiplicada por la distancia sobre la que se aplica la fuerza. los*poder* de contracción muscular es diferente de la fuerza muscular porque la potencia es una medida de la cantidad total de trabajo que realiza el músculo en un período de tiempo unitario. Por lo tanto, la potencia está determinada no solo por la fuerza de la contracción muscular sino también por su*distancia de contracción* y el *número de veces que se contrae cada minuto.*

La potencia muscular se mide generalmente en *kilogramos metros (kg-m) por minuto.* Es decir, un músculo que puede levantar 1 kilogramo de peso hasta una altura de 1 metro o que puede mover algún objeto lateralmente contra una fuerza de 1 kilogramo durante una distancia de 1 metro en 1 minuto se dice que tiene una potencia de 1 kg. m / min. La potencia máxima que pueden alcanzar todos los músculos del cuerpo de un atleta altamente entrenado con todos los músculos trabajando juntos es aproximadamente la siguiente:

	kg-m / min
Primeros 8 a 10 segundos	7000
Siguiente 1 minuto	4000
Próximos 30 minutos	1700

Por lo tanto, está claro que una persona tiene la capacidad de sufrir subidas de tensión extremas durante períodos cortos, como durante una carrera de 100 metros que se completa por completo en 10 segundos, mientras que para eventos de larga duración, la producción de potencia de los músculos es solo una. cuarto tan grande como durante la subida de tensión inicial.

Esto no significa que el rendimiento atlético de una persona sea cuatro veces mayor durante la subida de potencia inicial que durante los siguientes 30 minutos, porque la *eficiencia* porque la traducción de la producción de potencia muscular en rendimiento deportivo suele ser mucho menor durante la actividad rápida que durante la actividad menos rápida pero sostenida. Por lo tanto, la velocidad de los 100 metros de carrera es solo 1,75 veces mayor que la velocidad de una carrera de 30 minutos, a pesar de la diferencia de 4 veces en la capacidad de potencia muscular a corto plazo y a largo plazo.

Otra medida del rendimiento muscular es *aguante.* La resistencia, en gran medida, depende del apoyo nutritivo del músculo; más que nada, depende de la cantidad de glucógeno que se haya almacenado en el músculo antes del período de ejercicio. Una persona que consume una dieta alta en carbohidratos almacena mucho más glucógeno en los músculos que una persona que consume una dieta mixta o una dieta alta en grasas. Por lo tanto, la resistencia se ve reforzada por una dieta alta en carbohidratos. Cuando los atletas corren a velocidades típicas de la carrera de maratón, su resistencia (medida por el tiempo que pueden aguantar la carrera hasta el agotamiento total) es aproximadamente la siguiente:

	Minutos
Dieta rica en carbohidratos	240
Dieta mixta	120
Dieta alta en grasas	85

Las cantidades correspondientes de glucógeno almacenadas en el músculo antes de que comenzara la carrera explican estas diferencias. Las cantidades almacenadas son aproximadamente las siguientes:

	g / kg de músculo
Dieta rica en carbohidratos	40
Dieta mixta	20
Dieta alta en grasas	6

Sistemas metabólicos musculares en el ejercicio

Los mismos sistemas metabólicos básicos están presentes en los músculos que en otras partes del cuerpo; estos sistemas se analizan en detalle en los capítulos 68 al 74. Sin embargo, las medidas cuantitativas especiales de las actividades de tres sistemas metabólicos son sumamente importantes para comprender los límites de la actividad física. Estos sistemas son (1)*el sistema de fosfocreatinacreatina,* (2) *el sistema glucógeno-ácido láctico,* y (3) *el sistema aeróbico.*

Trifosfato de adenosina. La fuente de energía que realmente se utiliza para provocar la contracción muscular es el trifosfato de adenosina (ATP), que tiene la siguiente fórmula básica:

Adenosina - PO_3 ~correos$_3$ ~correos$_3$-

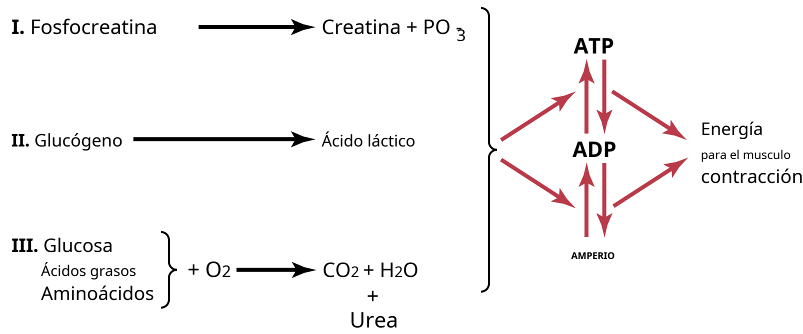


Figura 85-2. Importantes sistemas metabólicos que aportan energía para la contracción muscular.

Los enlaces que unen los dos últimos radicales fosfato a la molécula, designados por el símbolo ~, están *enlaces de fosfato de alta energía.* Cada uno de estos enlaces almacena 7300 calorías de energía por mol de ATP en condiciones estándar (e incluso un poco más que esto en las condiciones físicas del cuerpo, que se analiza en detalle en Capítulo 68). Por lo tanto, cuando se elimina un radical fosfato, se liberan más de 7300 calorías de energía para energizar el proceso contráctil del músculo. Luego, cuando se elimina el segundo radical fosfato, quedan disponibles otras 7300 calorías. La eliminación del primer fosfato convierte el ATP en *difosfato de adenosina* (ADP), y la eliminación del segundo convierte este ADP en *monofosfato de adenosina* (AMPERIO).

La cantidad de ATP presente en los músculos, incluso en un atleta bien entrenado, es suficiente para mantener la potencia muscular máxima durante solo unos 3 segundos, lo que podría ser suficiente para la mitad de una carrera de 50 metros. Por lo tanto, a excepción de unos pocos segundos a la vez, es esencial que se forme nuevo ATP de forma continua, incluso durante la realización de eventos deportivos cortos.**Figura 85-2.** muestra el sistema metabólico general, demostrando la descomposición del ATP primero en ADP y luego en AMP, con liberación de energía a los músculos para la contracción. El lado izquierdo de la figura muestra los tres sistemas metabólicos que proporcionan un suministro continuo de ATP en las fibras musculares.

Sistema de fosfocreatina-creatina

Fosfocreatina (también llamada *fosfato de creatina*) es otro compuesto químico que tiene un enlace fosfato de alta energía, con la siguiente fórmula:



La fosfocreatina puede descomponerse en *creatina* y *ion fosfato,* como se muestra en **Figura 85-2.**y, al hacerlo, libera grandes cantidades de energía. De hecho, el enlace de fosfato de alta energía de la fosfocreatina tiene más energía que el enlace de ATP: 10,300 calorías por mol en comparación con 7300 para el enlace de ATP. Por lo tanto, la fosfocreatina puede proporcionar fácilmente suficiente energía para reconstituir el enlace de alta energía del ATP. Además, la mayoría de las células musculares tienen de dos a cuatro veces más fosfocreatina que ATP.

Una característica especial de la transferencia de energía de la fosfocreatina al ATP es que ocurre en una pequeña fracción de segundo. Por lo tanto, toda la energía almacenada en la fosfocreatina muscular está disponible casi instantáneamente para la contracción muscular, al igual que la energía almacenada en el ATP.

Las cantidades combinadas de ATP celular y fosfocreatina celular se denominan *sistema de energía de fosfágeno.* Estas sustancias juntas pueden proporcionar la máxima potencia muscular durante 8 a 10 segundos, casi suficiente para la carrera de 100 metros.

Por lo tanto, la energía del sistema de fosfágeno se utiliza para ráfagas cortas máximas de potencia muscular..

Sistema glucógeno-ácido láctico. El glucógeno almacenado en el músculo se puede dividir en glucosa, y la glucosa se puede utilizar como energía. La etapa inicial de este proceso, llamada *glucólisis* ocurre sin el uso de oxígeno y, por lo tanto, se dice que es *Metabolismo anaeróbico* (ver Capítulo 68). Durante la glucólisis, cada molécula de glucosa se divide en dos*moléculas de ácido pirúvico,* y se libera energía para formar cuatro moléculas de ATP por cada molécula de glucosa original, como se explica en Capítulo 68. Normalmente, el ácido pirúvico entra en las mitocondrias de las células musculares y reacciona con el oxígeno para formar muchas más moléculas de ATP. Sin embargo, cuando no hay suficiente oxígeno para que ocurra esta segunda etapa (la etapa oxidativa) del metabolismo de la glucosa, la mayor parte del ácido pirúvico se convierte en*ácido láctico,* que se difunde fuera de las células musculares hacia el líquido intersticial y la sangre. Por lo tanto, gran parte del glucógeno muscular se transforma en ácido láctico, pero al hacerlo, se forman cantidades considerables de ATP por completo sin consumo de oxígeno.

Otra característica del sistema glucógeno-ácido láctico es que puede formar moléculas de ATP aproximadamente 2,5 veces más rápido que el mecanismo oxidativo de las mitocondrias. Por lo tanto, cuando se requieren grandes cantidades de ATP para períodos cortos a moderados de contracción muscular, este mecanismo de glucólisis anaeróbica se puede utilizar como una fuente rápida de energía. Sin embargo, es solo la mitad de rápido que el sistema de fosfágenos. En condiciones óptimas, el sistema de glucógeno-ácido láctico puede proporcionar de 1,3 a 1,6 minutos de actividad muscular máxima además de los 8 a 10 segundos que proporciona el sistema de fosfágeno, aunque con una potencia muscular algo reducida.

Sistema aeróbico. El sistema aeróbico es la oxidación de los alimentos en las mitocondrias para proporcionar energía. Como se muestra a la izquierda en**Figura 85-2.**, glucosa, ácidos grasos y aminoácidos de los alimentos, después de un procesamiento intermedio, se combinan con oxígeno para liberar enormes cantidades de energía que se utilizan para convertir AMP y ADP en ATP, como se analiza en Capítulo 68.

Al comparar este mecanismo aeróbico de suministro de energía con el sistema de glucógeno-ácido láctico y el sistema de fosfágeno, el relativo*tasas máximas de generación de energía* en términos de moles de generación de ATP por minuto son los siguientes:

	Moles de ATP / min
Sistema de fosfágeno	4
Sistema glucógeno-ácido láctico	2.5
Sistema aeróbico	1

Cuadro 85-1 Sistemas de energía utilizados en varios deportes

Sistema de fosfágeno, casi en su totalidad
Tablero de 100 metros
Saltar
Levantamiento de pesas
Buceo
Guiones de fútbol
Triple de béisbol
Sistemas de fosfágeno y glucógeno-ácido láctico
Tablero de 200 metros
Baloncesto
Guiones de hockey sobre hielo
Sistema glucógeno-ácido láctico, principalmente
Tablero de 400 metros
Nadar 100 metros
Tenis
Fútbol
Sistemas aerobios y de glucógeno-ácido láctico
Tablero de 800 metros
Nadar 200 metros
Patinaje de 1500 metros
Boxeo
Remo de 2000 metros
Carrera de 1500 metros
Carrera de 1 milla
400 metros de natación
Sistema aeróbico
Patinaje de 10.000 metros
Esquí de fondo
Carrera de maratón (26,2 millas, 42,2 kilómetros)

Al comparar los mismos sistemas de resistencia, la relación
Los valores positivos son los siguientes:

	Tiempo
Sistema de fosfágeno	8-10 segundos
Sistema glucógeno-ácido láctico	1.3-1.6 minutos
Sistema aeróbico	Tiempo ilimitado (mientras duren los nutrientes)

Por lo tanto, se puede ver fácilmente que el sistema de fosfágeno es utilizado por el músculo para aumentos de potencia de unos pocos segundos, y el sistema aeróbico es necesario para una actividad atlética prolongada. En el medio está el sistema de glucógeno-ácido láctico, que es especialmente importante para proporcionar potencia extra durante carreras intermedias como las de 200 a 800 metros.

¿Qué tipos de deportes utilizan qué sistemas de energía? Por considerando el vigor de una actividad deportiva y su duración, se puede estimar de cerca cuál de los sistemas energéticos se utiliza para cada actividad. Se presentan varias aproximaciones en **Cuadro 85-1**.

Recuperación de los sistemas metabólicos musculares después Ejercicio. De la misma manera que la energía de la fosfocreatina se puede usar para reconstituir el ATP, la energía del sistema glucógeno-ácido láctico se puede usar para reconstituir la fosfocreatina y el ATP. La energía del metabolismo oxidativo del sistema aeróbico se puede utilizar para reconstituir todos los demás sistemas: los sistemas ATP, fosfocreatina y glucógeno-ácido láctico.

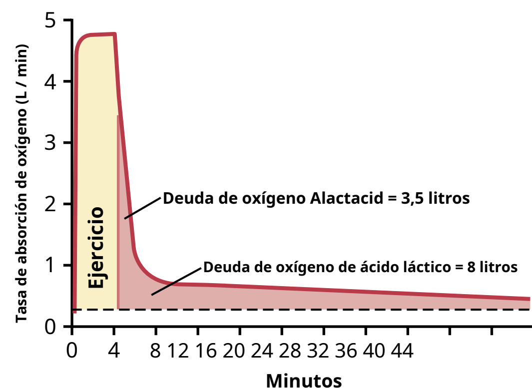


Figura 85-3. Tasa de absorción de oxígeno por los pulmones durante el ejercicio máximo durante 4 minutos y luego durante unos 40 minutos después de finalizado el ejercicio. Esta figura demuestra el principio de*deuda de oxígeno*.

La reconstitución del sistema de ácido láctico significa principalmente la eliminación del exceso de ácido láctico que se ha acumulado en los fluidos corporales. La eliminación del exceso de ácido láctico es especialmente importante porque la acumulación de ácido láctico contribuye a la fatiga y la sensación de "ardor" en los músculos activos durante el ejercicio intenso.. Cuando se dispone de cantidades adecuadas de energía del metabolismo oxidativo, la eliminación del ácido láctico se logra de dos maneras: (1) una pequeña porción se convierte nuevamente en ácido pirúvico y luego se metaboliza oxidativamente por los tejidos corporales, y (2) el resto El ácido láctico se reconvierte en glucosa principalmente en el hígado y, a su vez, la glucosa se utiliza para reponer las reservas de glucógeno de los músculos.

Recuperación del sistema aeróbico después del ejercicio. Incluso durante las primeras etapas del ejercicio intenso, una parte de la capacidad de energía aeróbica se agota. Este agotamiento resulta de dos efectos: (1) el llamado*deuda de oxígeno* y 2) *agotamiento de las reservas de glucógeno* de los músculos.

Deuda de oxígeno. El cuerpo normalmente contiene aproximadamente 2 litros de oxígeno almacenado que se puede utilizar para el metabolismo aeróbico incluso sin respirar oxígeno nuevo. Este oxígeno almacenado consta de lo siguiente: (1) 0,5 litros en el aire de los pulmones, (2) 0,25 litros disueltos en los fluidos corporales, (3) 1 litro combinado con la hemoglobina de la sangre y (4) 0,3 litros almacenados en las fibras musculares, combinados principalmente con mioglobina, un químico que se une al oxígeno similar a la hemoglobina.

En el ejercicio intenso, casi todo este oxígeno almacenado se utiliza en aproximadamente un minuto para el metabolismo aeróbico. Luego, una vez finalizado el ejercicio, este oxígeno almacenado debe reponerse respirando cantidades adicionales de oxígeno por encima de los requisitos normales. Además, se deben consumir unos 9 litros más de oxígeno para reconstituir el sistema de fosfágeno y el sistema de ácido láctico. Todo este oxígeno extra que hay que "devolver", unos 11,5 litros, se llama*la deuda de oxígeno.*

Figura 85-3. muestra este principio de la deuda de oxígeno. Durante los primeros 4 minutos, como se muestra en la figura, la persona hace mucho ejercicio y la tasa de absorción de oxígeno aumenta más de 15 veces. Entonces, incluso después de que finaliza el ejercicio, la absorción de oxígeno permanece por encima de lo normal; Al principio es muy alto mientras el cuerpo está reconstituyendo el sistema de fosfágeno y reembolsando la porción de oxígeno almacenado de la deuda de oxígeno, y luego todavía está por encima de lo normal, aunque a un nivel más bajo durante otros 40 minutos mientras el ácido láctico

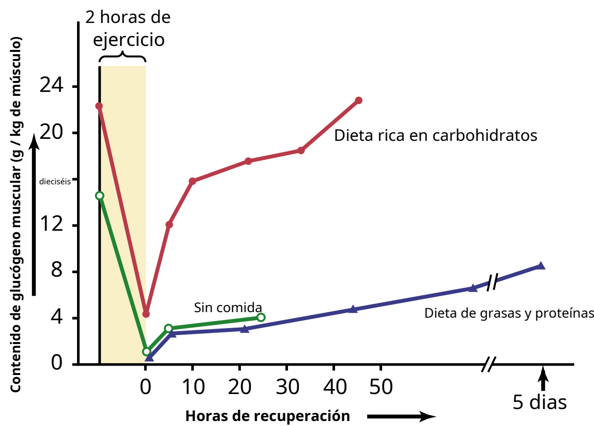


Figura 85-4. El efecto de la dieta sobre la tasa de reposición de glucógeno muscular después de un ejercicio prolongado. *(Modificado de Fox EL: Sports Physiology. Filadelfia: Saunders College Publishing, 1979.)*

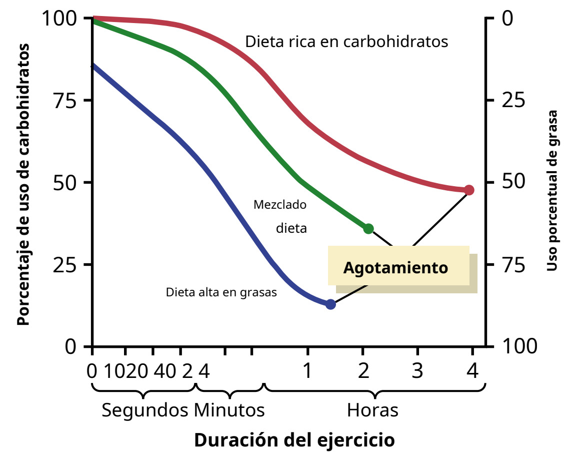


Figura 85-5. El efecto de la duración del ejercicio, así como el tipo de dieta, sobre los porcentajes relativos de carbohidratos o grasas utilizados por los músculos como energía. *(Datos de Fox EL: Sports Physiology. Filadelfia: Saunders College Publishing, 1979.)*

es removido. La primera parte de la deuda de oxígeno se llama *deuda de oxígeno alactacid* y asciende a aproximadamente 3,5 litros. La última porción se llama *deuda de oxígeno de ácido láctico* y asciende a unos 8 litros.

Recuperación de glucógeno muscular. Recuperación del agotamiento El agotamiento del glucógeno muscular activo no es un asunto sencillo. Este proceso a menudo requiere días, en lugar de los segundos, minutos u horas necesarios para la recuperación de los sistemas metabólicos de fosfágeno y ácido láctico. **Figura 85-4.** muestra este proceso de recuperación bajo tres condiciones: (1) en personas que consumen una dieta alta en carbohidratos; (2) en personas que consumen una dieta rica en grasas y proteínas; y (3) en personas que no consumen alimentos. Tenga en cuenta que para las personas que consumen una dieta alta en carbohidratos, la recuperación completa ocurre en aproximadamente 2 días. Por el contrario, las personas que consumen una dieta alta en grasas y proteínas o no ingieren ningún alimento muestran muy poca recuperación, incluso después de 5 días. Los mensajes de esta comparación son (1) es importante que los atletas consuman una dieta alta en carbohidratos antes de un evento deportivo agotador y (2) los atletas no deben participar en ejercicio exhaustivo durante las 48 horas anteriores al evento.

Nutrientes utilizados durante la actividad muscular

Además del uso de una gran cantidad de carbohidratos por parte de los músculos durante el ejercicio, especialmente durante las primeras etapas del ejercicio, los músculos usan grandes cantidades de grasa para obtener energía en forma de *ácidos grasos* y *ácido acetoacético* (ver Capítulo 69), así como (en mucha menor medida) proteínas en forma de *aminoácidos.* De hecho, incluso en las mejores condiciones, en eventos deportivos de resistencia que duran más de 4 a 5 horas, las reservas de glucógeno del músculo se agotan casi por completo y son de poca utilidad para energizar la contracción muscular. En cambio, el músculo ahora depende de la energía de otras fuentes, principalmente de las grasas.

Figura 85-5. muestra el uso relativo aproximado de carbohidratos y grasas para obtener energía durante el ejercicio exhaustivo prolongado bajo tres condiciones dietéticas: una dieta alta en carbohidratos, una dieta mixta y una dieta alta en grasas. Tenga en cuenta que la mayor parte de la energía se deriva de los carbohidratos durante los primeros segundos o minutos del ejercicio, pero en el momento del agotamiento, entre el 60% y el 85% de la energía se deriva de las grasas en lugar de los carbohidratos.

No toda la energía de los carbohidratos proviene de los alimentos almacenados. *músculo* glucógeno. De hecho, casi la misma cantidad de glucógeno se almacena en el *hígado* como en los músculos, y este glucógeno puede liberarse a la sangre en forma de glucosa y luego ser absorbido por los músculos como fuente de energía. Además, las soluciones de glucosa que se administran a un atleta para beber durante el transcurso de un evento atlético pueden proporcionar entre un 30% y un 40% de la energía requerida durante eventos prolongados, como las carreras de maratón.

Por lo tanto, si se dispone de glucógeno muscular y glucosa en sangre, son los nutrientes energéticos de elección para una actividad muscular intensa. Aun así, para un evento de resistencia a largo plazo, se puede esperar que la grasa proporcione más del 50% de la energía requerida después de aproximadamente las primeras 3 a 4 horas.

Efecto del entrenamiento atlético sobre los músculos y el rendimiento muscular

El entrenamiento de resistencia máxima aumenta la fuerza muscular. Uno de los principios cardinales del desarrollo muscular durante el entrenamiento atlético es el siguiente: Los músculos que funcionan sin carga, incluso si se ejercitan durante horas y horas, aumentan poco su fuerza. En el otro extremo, los músculos que se contraen a más del 50% de la fuerza máxima de contracción desarrollarán fuerza rápidamente incluso si las contracciones se realizan solo unas pocas veces al día. Usando este principio, los experimentos sobre el desarrollo muscular han demostrado que *seis contracciones musculares casi máximas realizadas en tres series 3 días a la semana dan un aumento aproximadamente óptimo en la fuerza muscular sin producir fatiga muscular crónica*. La curva superior en **Figura 85-6.**

muestra el porcentaje aproximado de aumento en la fuerza que se puede lograr en una persona joven previamente desentrenada con este programa de entrenamiento resistivo, demostrando que la fuerza muscular aumenta aproximadamente un 30% durante las primeras 6 a 8 semanas, pero casi se estabiliza después de ese tiempo. Junto con este aumento en la fuerza hay un aumento porcentual aproximadamente igual en la masa muscular, que se llama *hipertrofia muscular.*

En la vejez, muchas personas se vuelven tan sedentarias que sus músculos se atrofian enormemente. En estos casos, sin embargo, el entrenamiento muscular puede aumentar la fuerza muscular en más del 100%.

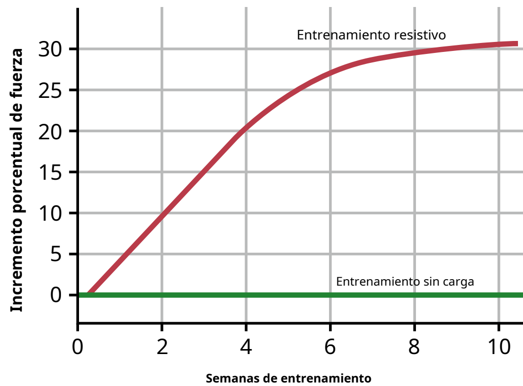


Figura 85-6. Efecto aproximado del entrenamiento de ejercicios de resistencia óptimo sobre el aumento de la fuerza muscular durante un período de entrenamiento de 10 semanas.

Hipertrofia muscular. El tamaño medio de los músculos de una persona está determinado en gran medida por la herencia más el nivel de secreción de testosterona, que, en los hombres, provoca músculos considerablemente más grandes que en las mujeres. Sin embargo, con el entrenamiento, los músculos pueden hipertrofiarse quizás entre un 30% y un 60% adicional. La mayor parte de esta hipertrofia se debe al aumento del diámetro de las fibras musculares en lugar de al aumento del número de fibras. Sin embargo, se cree que unas pocas fibras musculares muy agrandadas se dividen por la mitad a lo largo de toda su longitud para formar fibras completamente nuevas, lo que aumenta ligeramente el número de fibras.

Los cambios que ocurren dentro de las fibras musculares hipertrofiadas incluyen (1) mayor número de miofibrillas, proporcional al grado de hipertrofia; (2) hasta un 120% de aumento de las enzimas mitocondriales; (3) aumento de hasta un 60% a 80% en los componentes del sistema metabólico del fosfágeno, incluidos el ATP y la fosfocreatina; (4) hasta un 50% de aumento en el glucógeno almacenado; y (5) hasta un 75% a 100% de aumento en los triglicéridos (grasas) almacenados. Debido a todos estos cambios, las capacidades de los sistemas metabólico anaeróbico y aeróbico aumentan, especialmente aumentando la tasa máxima de oxidación y la eficiencia del sistema metabólico oxidativo hasta en un 45%.

Fibras musculares de contracción rápida y contracción lenta. En el hu- hombre, todos los músculos tienen porcentajes variables de *contraccion rapida* y *fibras musculares de contracción lenta.* Por ejemplo, el músculo gastrocnemio tiene una mayor preponderancia de fibras rápidas, lo que le confiere la capacidad de contracción rápida y enérgica del tipo que se utiliza en el salto. Por el contrario, el músculo sóleo tiene una mayor preponderancia de fibras musculares de torsión lenta y, por lo tanto, se utiliza en mayor medida para la actividad muscular prolongada de la parte inferior de la pierna.

Las diferencias básicas entre las fibras de contracción rápida y lenta son las siguientes:

1. Las fibras de contracción rápida tienen aproximadamente el doble de diámetro en comparación con las fibras de contracción lenta.
2. Las enzimas que promueven la liberación rápida de energía de los sistemas de energía de fosfágeno y glucógeno-ácido láctico son dos o tres veces más activas en las fibras de contracción rápida que en las fibras de contracción lenta, lo que genera la potencia máxima que se puede lograr para muy períodos cortos por fibras de contracción rápida aproximadamente dos veces más grandes que los de las fibras de contracción lenta.
3. Las fibras de contracción lenta están organizadas principalmente para la resistencia, especialmente para la generación de energía aeróbica. Ellos tienen muchas más mitocondrias que las fibras de contracción rápida. Además, contienen considerablemente más *mioglobina*, una proteína similar a la hemoglobina que se combina con el oxígeno dentro de la fibra muscular; la mioglobina adicional aumenta la velocidad de difusión del oxígeno a través de la fibra al transportar oxígeno de una molécula de mioglobina a la siguiente. Además, las enzimas del sistema metabólico aeróbico son considerablemente más activas en las fibras de contracción lenta que en las fibras de contracción rápida.
4. El número de capilares es mayor en las proximidades de las fibras de contracción lenta que en las proximidades de las fibras de contracción rápida.

En resumen, las fibras de contracción rápida pueden ofrecer cantidades extremas de potencia durante unos segundos a un minuto más o menos. Por el contrario, las fibras de contracción lenta proporcionan resistencia, proporcionando una fuerza de contracción prolongada durante muchos minutos a horas.

Diferencias hereditarias entre atletas en cuanto a fibras musculares de contracción rápida y contracción lenta. Algunas personas han fibras de contracción más rápida que las de contracción lenta, y otras tienen fibras de contracción más lenta; este factor podría determinar hasta cierto punto las capacidades atléticas de diferentes individuos. El entrenamiento atlético puede cambiar las proporciones relativas de fibras de contracción rápida y lenta hasta en un 10%. Sin embargo, las proporciones relativas de fibras de contracción rápida y lenta parecen estar determinadas en gran medida por la herencia genética, que a su vez ayuda a determinar qué área del atletismo es la más adecuada para cada persona: algunas personas parecen nacer para ser maratonistas, mientras que otros nacen para ser velocistas y saltadores. Por ejemplo, los siguientes valores son porcentajes registrados de fibra de contracción rápida frente a fibra de contracción lenta en los músculos cuádriceps de la diferencia. diferentes tipos de deportistas:

	Fibra de contracción rápida	Fibra de contracción lenta
Maratonistas	18	82
Nadadores	26	74
Hombre medio	55	45
Levantadores de pesas	55	45
Velocistas	63	37
Jerséis	63	37

Respiración durante el ejercicio

Aunque la capacidad respiratoria de una persona es de relativamente poca importancia en el rendimiento de los tipos de atletismo de velocidad, es fundamental para el rendimiento máximo en el atletismo de resistencia.

Consumo de oxígeno y ventilación pulmonar en Ejercicio. El consumo normal de oxígeno para un joven en reposo es de unos 250 ml / min. Sin embargo, en condiciones máximas, este consumo se puede aumentar a aproximadamente los siguientes niveles medios:

	ml / min
Hombre medio no entrenado	3600
Corredor de maratón masculino promedio	4000
entrenado atléticamente	5100

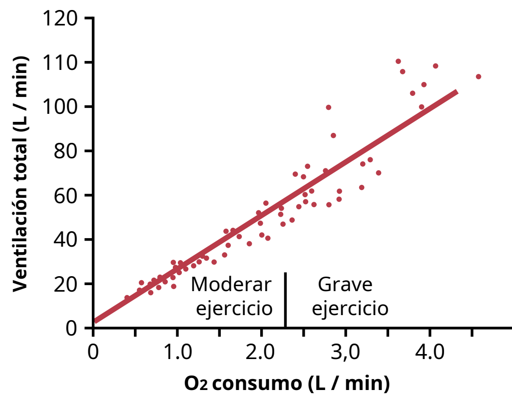


Figura 85-7. Efecto del ejercicio sobre el consumo de oxígeno y la frecuencia respiratoria. *(Modificado de Gray JS: Ventilación pulmonar y su regulación fisiológica. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1950.)*

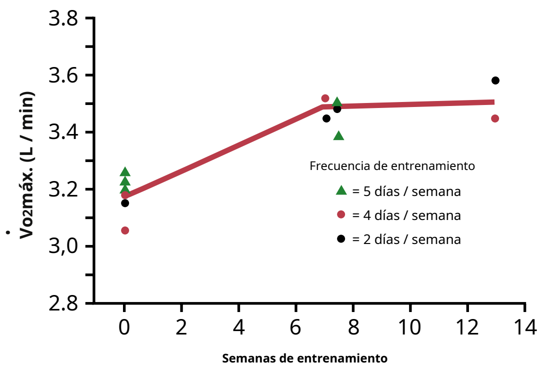


Figura 85-8. Aumento de Vo$_2$max durante un período de 7 a 13 semanas de entrenamiento atlético. *(Modificado de Fox EL: Sports Physiology. Filadelfia phia: Saunders College Publishing, 1979.)*

Figura 85-7. muestra la relación entre *consumo de oxigeno* y *ventilación pulmonar total* en diferentes niveles de ejercicio. Como era de esperar, existe una relación lineal. Tanto el consumo de oxígeno como la ventilación pulmonar total aumentan aproximadamente 20 veces entre el estado de reposo y la intensidad máxima del ejercicio.*en el atleta bien entrenado.*

Límites de la ventilación pulmonar. Cuán severamente lo hacemos estresar nuestros sistemas respiratorios durante el ejercicio? Esta pregunta puede responderse mediante la siguiente comparación para un joven normal:

	L / min
Ventilación pulmonar con ejercicio máximo	100-110
Capacidad respiratoria máxima	150-170

Por tanto, la capacidad respiratoria máxima es aproximadamente un 50% mayor que la ventilación pulmonar real durante el ejercicio máximo. Esta diferencia proporciona un elemento de seguridad para los atletas, proporcionando una ventilación adicional que se puede utilizar en condiciones tales como (1) ejercicio a gran altura, (2) ejercicio en condiciones de mucho calor y (3) anomalías en el sistema respiratorio.

El punto importante es *que el sistema respiratorio no es normalmente el factor más limitante en el suministro de oxígeno a los músculos durante el metabolismo aeróbico muscular máximo.* Veremos en breve que la capacidad del corazón para bombear sangre a los músculos suele ser un factor limitante mayor.

Efecto del entrenamiento en Vo$_2$max. La abreviatura de tasa de oxígeno. uso (en L / min) en condiciones aeróbicas máximas el metabolismo isVo$_2$máx. **Figura. 85-8** muestra el efecto progresivo del entrenamiento atlético en Vo$_2$max registrado en un grupo de sujetos comenzando en el nivel sin entrenamiento y luego mientras cursa el programa de formación . durante 7 a 13 semanas. En este estudio, es sorprendente que la Vo$_2$max aumentó solo alrededor del 10%. Además, la frecuencia del entrenamiento, si- er dos veces. o cinco veces por semana, tuvo poco efecto. en el aumento de Vo$_2$máx. Sin embargo, como se señaló anteriormente, theVo$_2$max de un maratonista es aproximadamente un 45% mayor. que el de una persona no capacitada. Parte de esta mayor Vo$_2$max del maratonista puede estar determinado genéticamente; es decir, gente que Tienen un tamaño de pecho mayor en relación con el tamaño del cuerpo y los músculos respiratorios más fuertes pueden seleccionarse para convertirse en maratonistas. Sin embargo, también es probable que muchos años de entrenamiento aumenten la Vo del maratonista.$_2$max por valores considerablemente mayores que el 10% que se ha registrado en experimentos a corto plazo como el de **Figura 85-8.**.

Capacidad de difusión de oxígeno de los atletas. los *oxígeno-capacidad de difusión* es una medida de la velocidad a la que el oxígeno puede difundirse desde los alvéolos pulmonares hacia la sangre. Esta capacidad se expresa en términos de*mililitros de oxígeno que se difundirán cada minuto por cada milímetro de mercurio de diferencia entre la presión parcial de oxígeno alveolar y la presión de oxígeno en sangre pulmonar.* Es decir, si la presión parcial de oxígeno en los alvéolos es de 91 mm Hg y la presión de oxígeno en la sangre es de 90 mm Hg, la cantidad de oxígeno que se difunde a través de la membrana respiratoria cada minuto es igual a la capacidad de difusión. Los siguientes valores son valores medidos para diferentes capacidades de difusión:

	ml / min
No deportista en reposo	23
No atleta durante el ejercicio máximo	48
Patinador de velocidad durante el ejercicio	64
máximo Nadador durante el ejercicio máximo	71
Oarsman durante el ejercicio máximo	80

El hecho más sorprendente acerca de estos resultados es el aumento de varias veces en la capacidad de difusión entre el estado de reposo y el estado de ejercicio máximo. Este hallazgo se debe principalmente al hecho de que el flujo sanguíneo a través de muchos de los capilares pulmonares es lento o incluso inactivo en el estado de reposo, mientras que en el ejercicio máximo, el aumento del flujo sanguíneo a través de los pulmones hace que todos los capilares pulmonares se perfunden a su velocidad máxima. proporcionando así un área de superficie mucho mayor a través de la cual el oxígeno puede difundirse en la sangre capilar pulmonar.

También se desprende de estos valores que los deportistas que requieren mayores cantidades de oxígeno por minuto tienen mayores capacidades de difusión. ¿Es este el caso porque personas con mayor capacidad de difusión natural eligen este tipo de deportes, o es porque algo en los procedimientos de entrenamiento aumenta la capacidad de difusión? La respuesta es incierta, pero es muy probable que el entrenamiento, particularmente el entrenamiento de resistencia, juegue un papel importante.

Gases en sangre durante el ejercicio. Debido a la gran oxi El uso de oxígeno por parte de los músculos en el ejercicio, uno podría esperar que la presión de oxígeno de la sangre arterial disminuya marcadamente durante el atletismo extenuante y que la presión de dióxido de carbono de la sangre venosa aumente muy por encima de lo normal. Sin embargo, normalmente este no es el caso. Ambos valores permanecen casi normales, lo que demuestra la capacidad extrema del sistema respiratorio para proporcionar una aireación adecuada de la sangre, incluso durante el ejercicio intenso.

Esto demuestra otro punto importante: *Los gases en sangre no siempre tienen que volverse anormales para estimular la respiración durante el ejercicio.* En cambio, la respiración es estimulada principalmente por mecanismos neurogénicos durante el ejercicio, como se analiza en Capítulo 42. Parte de esta estimulación resulta de la estimulación directa del centro respiratorio por las mismas señales nerviosas que se transmiten desde el cerebro a los músculos para provocar el ejercicio. Se cree que una parte adicional es el resultado de las señales sensoriales transmitidas al centro respiratorio desde los músculos que se contraen y las articulaciones en movimiento. Toda esta estimulación nerviosa adicional de la respiración es normalmente suficiente para proporcionar el aumento necesario en la ventilación pulmonar necesaria para mantener el oxígeno y el dióxido de carbono en sangre muy cerca de lo normal.

Efecto del tabaquismo sobre la ventilación pulmonar durante el ejercicio. Es ampliamente conocido que fumar puede disminuir el "viento" de un atleta. Esto es cierto por muchas razones:

1. Un efecto de la nicotina es la constricción de los bronquiolos terminales de los pulmones, lo que aumenta la resistencia del flujo de aire que entra y sale de los pulmones.
2. Los efectos irritantes del humo provocan un aumento de la secreción de líquido en el árbol bronquial, así como cierta hinchazón de los revestimientos epiteliales.
3. La nicotina paraliza los cilios de la superficie de las células epiteliales respiratorias que normalmente laten continuamente para eliminar el exceso de líquidos y partículas extrañas de las vías respiratorias. Como resultado, muchos desechos se acumulan en los pasillos y aumentan la dificultad para respirar.

Después de juntar todos estos factores, incluso un fumador leve a menudo siente tensión respiratoria durante el ejercicio máximo, y el nivel de rendimiento puede reducirse.

Mucho más graves son los efectos del tabaquismo crónico. Hay pocos fumadores crónicos en los que no se desarrolle algún grado de enfisema. En esta enfermedad, ocurren los siguientes mecanismos: (1) bronquitis crónica, (2) obstrucción de muchos de los bronquiolos terminales y (3) destrucción de muchas paredes alveolares. En personas con enfisema severo, se pueden destruir hasta cuatro quintas partes de la membrana respiratoria; entonces, incluso el más mínimo ejercicio puede causar dificultad respiratoria. De hecho, muchos de estos pacientes ni siquiera pueden realizar la simple hazaña de caminar por el suelo de una sola habitación sin jadear por respirar.

Sistema cardiovascular en ejercicio

Flujo sanguíneo muscular. Un requisito clave de la función cardiovascular en el ejercicio es entregar el oxígeno requerido y otros nutrientes a los músculos en ejercicio. Para ello, el flujo sanguíneo muscular aumenta drásticamente durante el ejercicio. **Figura 85-9.** muestra un registro del flujo sanguíneo muscular en la pantorrilla de una persona durante un período de 6 minutos durante contracciones intermitentes moderadamente fuertes. Tenga en cuenta no solo el

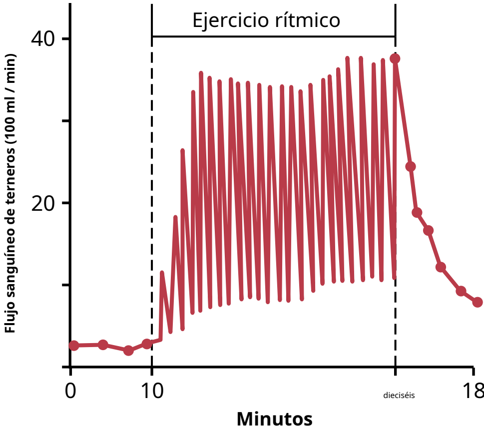


Figura 85-9. Efectos del ejercicio muscular sobre el flujo sanguíneo en la pantorrilla de una pierna durante fuertes contracciones rítmicas. El flujo sanguíneo fue mucho menor durante la contracción que entre las contracciones.*(Modificado de Barcroft J, Dornhorst AC: El flujo sanguíneo a través de la pantorrilla humana durante el ejercicio rítmico, J Physiol 109: 402, 1949.)*

gran aumento en el flujo, aproximadamente 13 veces, pero también el flujo disminuye durante cada contracción muscular. Se pueden señalar dos puntos de este estudio:

1. El proceso contráctil real en sí mismo disminuye temporalmente el flujo sanguíneo muscular porque el músculo esquelético en contracción comprime los vasos sanguíneos intramusculares; por lo tanto, fuerte*tónico* Las contracciones musculares pueden causar fatiga muscular rápida debido a la falta de suministro de suficiente oxígeno y otros nutrientes durante la contracción continua.
2. El flujo sanguíneo a los músculos durante el ejercicio aumenta notablemente. La siguiente comparación muestra el aumento máximo en el flujo sanguíneo que puede ocurrir en un atleta bien entrenado:

	ml / 100 g Músculo / min
Flujo sanguíneo en reposo	3.6
Flujo sanguíneo durante el ejercicio máximo	90

Por lo tanto, el flujo sanguíneo muscular puede aumentar un máximo de aproximadamente 25 veces durante el ejercicio más extenuante. Casi la mitad de este aumento en el flujo se debe a la vasodilatación intramuscular causada por los efectos directos del aumento del metabolismo muscular, como se explica enCapítulo 21. El aumento restante se debe a múltiples factores, el más importante de los cuales es probablemente el aumento moderado de la presión arterial que se produce durante el ejercicio, que suele ser un aumento de alrededor del 30%. El aumento de presión no solo fuerza más sangre a través de los vasos sanguíneos, sino que también estira las paredes de las arteriolas y reduce aún más la resistencia vascular. Por lo tanto, un aumento del 30% en la presión arterial a menudo puede más del doble del flujo sanguíneo, lo que multiplica el gran aumento del flujo ya causado por la vasodilatación metabólica al menos otras 2 veces.

Rendimiento de trabajo, consumo de oxígeno y gasto cardíaco poner durante el ejercicio. **Figura 85-10.** muestra las interrelaciones entre el rendimiento laboral, el consumo de oxígeno y el gasto cardíaco durante el ejercicio. No es sorprendente que todos estos factores estén directamente relacionados entre sí, como lo muestran las funciones lineales, porque la producción de trabajo muscular aumenta la oxigenación.

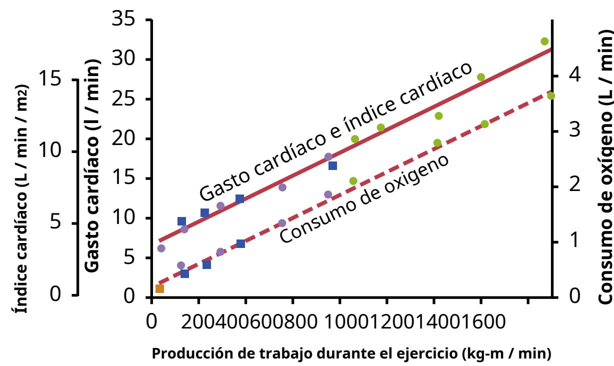


Figura 85-10. Relación entre gasto cardíaco y gasto de trabajo *(línea sólida)* y entre el consumo de oxígeno y la producción de trabajo *(Linea discontinua)* durante diferentes niveles de ejercicio. Lo diferente*puntos de colores* y *cuadrícula* mostrar datos derivados de diferentes estudios en humanos. *(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Filadelfia: WB Saunders, 1973.)*

El consumo de genes y el aumento del consumo de oxígeno a su vez dilatan los vasos sanguíneos de los músculos, lo que aumenta el retorno venoso y el gasto cardíaco. Gasto cardíaco típico en varios Los niveles de ejercicio son los siguientes:

	L / min
Gasto cardíaco en un joven en reposo	5.5
Gasto cardíaco máximo durante el ejercicio en un joven desentrenado	23
Gasto cardíaco máximo durante el ejercicio en un maratonista masculino promedio	30

Por lo tanto, la persona normal no entrenada puede aumentar el gasto cardíaco un poco más de 4 veces, y el atleta bien entrenado puede aumentar el rendimiento alrededor de 6 veces. Se han medido salidas cardíacas de hasta 35 a 40 l / min, o de siete a ocho veces la salida normal en reposo, en maratonistas individuales.

Efecto del entrenamiento en la hipertrofia cardíaca y en el corazón Producción. A partir de los datos anteriores, está claro que los maratonistas pueden lograr un gasto cardíaco máximo que es aproximadamente un 40% mayor que el alcanzado por personas no capacitadas. Esto se debe principalmente al hecho de que las cavidades cardíacas de los maratonistas se agrandan aproximadamente en un 40%; junto con este agrandamiento de las cámaras, la masa cardíaca también aumenta un 40% o más. Por lo tanto, no solo los músculos esqueléticos se hipertrofian durante el entrenamiento atlético, sino también el corazón. Sin embargo, el agrandamiento del corazón y el aumento de la capacidad de bombeo ocurren principalmente en los tipos de resistencia, no en los de velocidad, del entrenamiento atlético.

Aunque el corazón del maratonista es considerablemente más grande que el de una persona normal, el gasto cardíaco en reposo es casi exactamente el mismo que el de una persona normal. Sin embargo, este gasto cardíaco normal se logra mediante un gran volumen sistólico a una frecuencia cardíaca reducida.Cuadro 85-2 compara el volumen sistólico y la frecuencia cardíaca en la persona no entrenada y en el maratonista.

Por lo tanto, la eficacia de bombeo del corazón de cada latido es entre un 40% y un 50% mayor en el atleta altamente entrenado que en la persona no entrenada, pero hay una disminución correspondiente en la frecuencia cardíaca en reposo.

Cuadro 85-2 Comparación de la función cardíaca entre Maratonista y no deportista

Tipo de deportista	Volumen sistólico (ml)	Ritmo cardiaco (latidos / min)
Descansando		
No deportista	75	75
Maratoniano	105	50
Máximo		
No deportista	110	195
Maratoniano	162	185

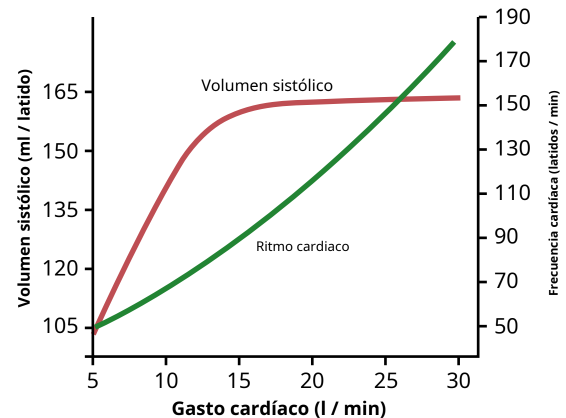


Figura 85-11. Volumen sistólico aproximado y frecuencia cardíaca a diferentes niveles de gasto cardíaco en un atleta de maratón.

Papel del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca en el aumento del gasto cardíaco. Figura 85-11. muestra los cambios aproximados en el volumen sistólico y la frecuencia cardíaca a medida que aumenta el gasto cardíaco desde su nivel de reposo de aproximadamente 5,5 L / min a 30 L / min en el corredor de maratón. los*volumen sistólico* aumenta de 105 a 162 ml, un aumento de aproximadamente el 50%, mientras que la frecuencia cardíaca aumenta de 50 a 185 latidos / min, un aumento de 270%. Por lo tanto, el aumento de la frecuencia cardíaca explica con mucho una mayor proporción del aumento del gasto cardíaco que el aumento del volumen sistólico durante el ejercicio vigoroso sostenido. El volumen sistólico normalmente alcanza su máximo cuando el gasto cardíaco ha aumentado solo a la mitad de su máximo. Cualquier aumento adicional en el gasto cardíaco debe ocurrir aumentando la frecuencia cardíaca.

Relación del rendimiento cardiovascular con Vo_2max. Durante el ejercicio máximo, tanto la frecuencia cardíaca como el volumen sistólico aumentan hasta aproximadamente el 95% de sus niveles máximos. Porque el gasto cardíaco es igual al volumen sistólico*veces* frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco es aproximadamente el 90% del máximo que la persona puede alcanzar, lo que contrasta con aproximadamente el 65% del máximo para la ventilación pulmonar. Por lo tanto, se puede ver fácilmente que el sistema cardiovascular normalmente está mucho más limitante en Vo_2max que el sistema respiratorio porque la utilización de oxígeno por el cuerpo nunca puede ser más que la velocidad a la que el sistema cardiovascular puede transportar oxígeno a los tejidos.

Por esta razón, con frecuencia se afirma que el nivel de rendimiento atlético que puede alcanzar el maratonista depende principalmente de la capacidad de rendimiento de su o

su corazón, porque este es el eslabón más limitante en el suministro de oxígeno adecuado a los músculos en ejercicio. Por lo tanto, el gasto cardíaco 40% mayor que el maratonista puede lograr sobre el promedio de los hombres no entrenados es probablemente el beneficio fisiológico más importante del programa de entrenamiento del maratonista.

Efecto de las enfermedades cardíacas y la vejez en el rendimiento deportivo. Debido a la limitación crítica que el sistema cardiovascular impone al rendimiento máximo en el atletismo de resistencia, uno puede comprender fácilmente que cualquier tipo de enfermedad cardíaca que reduzca el gasto cardíaco máximo provocará una disminución casi correspondiente en la potencia muscular total alcanzable. Por lo tanto, una persona con insuficiencia cardíaca congestiva con frecuencia tiene dificultades para lograr incluso la fuerza muscular necesaria para levantarse de la cama, y mucho menos para caminar por el suelo.

El gasto cardíaco máximo de las personas mayores también disminuye considerablemente; hay hasta un 50% de disminución entre las edades de 18 y 80 años. Además, hay una disminución aún mayor en la capacidad respiratoria máxima. Por estas razones, así como por la reducción de la masa del músculo esquelético, la potencia muscular máxima alcanzable se reduce considerablemente en la vejez.

Calor corporal en ejercicio

Casi toda la energía liberada por el metabolismo de los nutrientes del cuerpo se convierte eventualmente en calor corporal. Esto se aplica incluso a la energía que causa la contracción muscular por las siguientes razones: Primero, la eficiencia máxima para la conversión de energía nutritiva en trabajo muscular, incluso en las mejores condiciones, es solo del 20% al 25%; el resto de la energía de los nutrientes se convierte en calor durante el curso de las reacciones químicas intracelulares. En segundo lugar, casi toda la energía que se utiliza para crear trabajo muscular todavía se convierte en calor corporal porque toda la energía, excepto una pequeña parte, se utiliza para (1) superar la resistencia viscosa al movimiento de los músculos y articulaciones, (2) superar la fricción. de la sangre que fluye a través de los vasos sanguíneos, y
(3) otros efectos similares, todos los cuales convierten la energía contráctil del músculo en calor.

Ahora, reconociendo que el consumo de oxígeno por el cuerpo puede aumentar hasta 20 veces en el atleta bien entrenado y que la cantidad de calor liberado en el cuerpo es casi exactamente proporcional al consumo de oxígeno (como se discutió en Capítulo 73), uno se da cuenta rápidamente de que se inyectan enormes cantidades de calor en los tejidos internos del cuerpo cuando se realizan eventos deportivos de resistencia. A continuación, con una gran tasa de flujo de calor hacia el cuerpo, en un día muy caluroso y húmedo que evita que el mecanismo de sudoración elimine el calor, una condición intolerable e incluso letal llamada*golpe de calor* puede desarrollarse en el deportista.

Golpe de calor. Durante el atletismo de resistencia, incluso en condiciones ambientales normales, la temperatura corporal a menudo aumenta de su nivel normal de 98.6 ° F a 102 ° F o 103 ° F (37 ° C a 40 ° C). Con condiciones de mucho calor y humedad o exceso de ropa, la temperatura corporal puede subir de 106 ° F a 108 ° F (41 ° C a 42 ° C). En este nivel, la temperatura elevada se vuelve destructiva para las células de los tejidos, especialmente las células del cerebro. Cuando ocurre este fenómeno, comienzan a aparecer múltiples síntomas, que incluyen debilidad extrema, agotamiento, dolor de cabeza, mareos, náuseas, sudoración profusa, confusión, marcha tambaleante, colapso e inconsciencia.

Todo este complejo se llama *golpe de calor,* y no tratarlo de inmediato puede provocar la muerte. De hecho, aunque la persona haya dejado de hacer ejercicio, la temperatura no desciende fácilmente, en parte porque a estas altas temperaturas, el mecanismo de regulación de la temperatura a menudo falla (verCapítulo 74). Una segunda razón es que en el golpe de calor, la temperatura corporal muy alta duplica aproximadamente la velocidad de todas las reacciones químicas intracelulares, liberando así aún más calor.

El tratamiento del golpe de calor consiste en reducir la temperatura corporal lo más rápidamente posible. La forma más práctica de reducir la temperatura corporal es quitarse toda la ropa, mantener un chorro de agua fría en todas las superficies del cuerpo o limpiar el cuerpo continuamente con una esponja y soplar aire sobre el cuerpo con un ventilador. Los experimentos han demostrado que este tratamiento puede reducir la temperatura tan rápido o casi tan rápido como cualquier otro procedimiento, aunque algunos médicos prefieren la inmersión total del cuerpo en agua que contenga una masa de hielo triturado, si está disponible.

Líquidos corporales y sal durante el ejercicio

Se ha registrado una pérdida de peso de 5 a 10 libras en atletas en un período de 1 hora durante eventos atléticos de resistencia en condiciones cálidas y húmedas. Básicamente, toda esta pérdida de peso es el resultado de la pérdida de sudor. La pérdida de sudor suficiente para disminuir el peso corporal solo en un 3% puede disminuir significativamente el rendimiento de una persona, y una disminución rápida del peso del 5% al 10% a menudo puede ser grave y provocar calambres musculares, náuseas y otros efectos adversos. Por tanto, es fundamental reponer el líquido a medida que se pierde.

Reemplazo de cloruro de sodio y potasio. Ser-
Dado que el sudor contiene una gran cantidad de cloruro de sodio, durante mucho tiempo se ha dicho que todos los atletas deben tomar tabletas de sal (cloruro de sodio) cuando realizan ejercicio en días calurosos y húmedos. Sin embargo, el uso excesivo de tabletas de sal a menudo ha hecho tanto daño como bien. Además, si un atleta se aclimata al calor mediante el aumento progresivo de la exposición atlética durante un período de 1 a 2 semanas en lugar de realizar las máximas hazañas atléticas el primer día, las glándulas sudoríparas también se aclimatan, por lo que la cantidad de sal que se pierde en el el sudor se convierte en sólo una pequeña fracción del perdido antes de la aclimatación. Esta aclimatación de las glándulas sudoríparas se debe principalmente al aumento de la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La aldosterona a su vez tiene un efecto directo sobre las glándulas sudoríparas, aumentando la reabsorción de cloruro de sodio del sudor antes de que el sudor salga de los túbulos de las glándulas sudoríparas a la superficie de la piel. Una vez que el atleta se aclimata, solo en raras ocasiones se deben considerar los suplementos de sal durante los eventos deportivos.

Asociado al ejercicio *hiponatremia (concentración plasmática baja de sodio)* a veces puede ocurrir después de un esfuerzo físico sostenido. De hecho, la hiponatremia severa puede ser una causa importante de muerte en los atletas de resistencia. Como se señaló en Capitulo 25, la hiponatremia severa puede causar edema tisular, especialmente en el cerebro, que puede ser letal. En las personas que experimentan hiponatremia potencialmente mortal después de un ejercicio intenso, la causa principal no es simplemente la pérdida de sodio debido a la sudoración; en cambio, la hiponatremia a menudo se debe a la ingestión de líquido hipotónico (agua o bebidas deportivas que generalmente tienen una concentración de sodio de menos de 18 mmol / L) en exceso de sudor, orina e insensibilidad (principalmente respiratoria)

pérdidas de fluidos. Este consumo excesivo de líquidos puede deberse a la sed, pero también puede deberse a un comportamiento condicionado que se basa en las recomendaciones de beber líquidos durante el ejercicio para evitar la deshidratación. También se encuentran disponibles abundantes suministros de agua en maratones, triatlones y otros eventos deportivos de resistencia.

La experiencia de las unidades militares expuestas a mucho ejercicio en el desierto ha demostrado otro problema de electrolitos: la pérdida de potasio. La pérdida de potasio se debe en parte al aumento de la secreción de aldosterona durante la aclimatación al calor, lo que aumenta la pérdida de potasio en la orina y en el sudor. Como consecuencia de estos hallazgos, algunos de los líquidos suplementarios para el atletismo contienen cantidades adecuadas de potasio junto con sodio, generalmente en forma de jugos de frutas.

Drogas y deportistas

Sin profundizar en este tema, enumeremos algunos de los efectos de las drogas en el atletismo.

Primero, algunas personas creen que *cafeína* aumenta el rendimiento atlético. En un experimento realizado por un corredor de maratón, el tiempo de ejecución del maratón mejoró en un 7% mediante el uso juicioso de cafeína en cantidades similares a las que se encuentran en una a tres tazas de café. Sin embargo, los experimentos de otros investigadores no han podido confirmar ninguna ventaja, lo que deja este tema en duda.

En segundo lugar, el uso de *hormonas sexuales masculinas (andrógenos)* u otros esteroides anabólicos para aumentar la fuerza muscular indudablemente pueden aumentar el rendimiento atlético en algunas condiciones, especialmente en mujeres e incluso en hombres. Sin embargo, los esteroides anabólicos también aumentan en gran medida el riesgo de enfermedad cardiovascular porque a menudo causan hipertensión, disminución de las lipoproteínas en sangre de alta densidad y aumento de las lipoproteínas de baja densidad, todo lo cual promueve ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares.

En los hombres, cualquier tipo de preparación de hormonas sexuales masculinas también conduce a una disminución de la función testicular, incluida la disminución de la formación de espermatozoides y la disminución de la secreción de la testosterona natural de la persona, con efectos residuales que a veces duran al menos muchos meses y quizás indefinidamente. En una mujer, pueden ocurrir efectos aún más significativos como vello facial, voz grave, piel enrojecida y cese de la menstruación porque normalmente no está adaptada a la hormona sexual masculina.

Otras drogas, como *anfetaminas* y *cocaína,* han tenido fama de aumentar el rendimiento atlético. Es igualmente cierto que el uso excesivo de estos fármacos puede provocar un deterioro del rendimiento. Además, los experimentos no han logrado demostrar el valor de estas drogas, excepto como estimulantes psíquicos. Se sabe que algunos atletas mueren durante eventos deportivos debido a la interacción entre dichos medicamentos y la norepinefrina y la epinefrina liberadas por el sistema nervioso simpático durante el ejercicio. Una de las posibles causas de muerte en estas condiciones es la sobreexcitabilidad del corazón, que conduce a la fibrilación ventricular, que es letal en segundos.

La aptitud corporal prolonga la vida

Múltiples estudios han demostrado que las personas que mantienen una condición física adecuada, utilizando regímenes juiciosos de ejercicio y control de peso, tienen el beneficio adicional de una vida prolongada. Especialmente entre las edades de 50 y 70 años, Los estudios han demostrado que la mortalidad es tres veces menor en las personas más aptas que en las menos aptas.

¿Por qué la aptitud física prolonga la vida? Las siguientes razones son algunas de las más importantes.

La aptitud física y el control del peso reducen en gran medida las enfermedades cardiovasculares. Esto es el resultado de (1) el mantenimiento de una presión arterial moderadamente más baja y (2) la reducción del colesterol en sangre y las lipoproteínas de baja densidad junto con un aumento de las lipoproteínas de alta densidad. Como se señaló anteriormente, todos estos cambios funcionan en conjunto para reducir la cantidad de ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares y enfermedades renales.

La persona en buena forma atlética tiene más reservas corporales a las que recurrir cuando se enferma. Por ejemplo, una persona no apta de 80 años puede tener un sistema respiratorio que limita el suministro de oxígeno a los tejidos a no más de 1 L / min; esto significa un*reserva respiratoria de no más de 3 a 4 veces.* Sin embargo, una persona mayor en buena forma atlética puede tener el doble de reserva. Esta reserva adicional es especialmente importante para preservar la vida cuando la persona mayor experimenta afecciones como la neumonía que pueden requerir rápidamente toda la reserva respiratoria disponible. Además, la capacidad de aumentar el gasto cardíaco en momentos de necesidad (la "reserva cardíaca") es a menudo un 50% mayor en el anciano atléticamente apto que en el anciano no apto.

El ejercicio y la forma física general también reducen el riesgo de varios trastornos metabólicos crónicos asociados con la obesidad, como la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. Se ha demostrado que el ejercicio moderado, incluso en ausencia de una pérdida de peso significativa, mejora la sensibilidad a la insulina y reduce, o en algunos casos elimina, la necesidad de tratamiento con insulina en pacientes con diabetes tipo 2.

La mejora de la forma física del cuerpo también reduce el riesgo de varios tipos de cánceres, incluidos los de mama, próstata y colon. Muchos de los efectos beneficiosos del ejercicio pueden estar relacionados con la reducción de la obesidad. Sin embargo, los estudios en animales utilizados en experimentos y en humanos también han demostrado que el ejercicio regular reduce el riesgo de muchas enfermedades crónicas a través de mecanismos que son, al menos en cierta medida, independientes de la pérdida de peso o la disminución de la adiposidad.

Bibliografía

Blaauw B, Schiaffino S, Reggiani C: Mecanismos que modulan el fenotipo del músculo esquelético. Compr Physiol 3: 1645, 2013.

Booth FW, Roberts CK, Thyfault JP, et al: Papel de la inactividad en las enfermedades crónicas: conocimiento evolutivo y mecanismos fisiopatológicos. Physiol Rev 97: 1351, 2017.

Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, et al: Intolerancia al ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca: revisión del estado de la técnica de JACC. J Am Coll Cardiol 73: 2209, 2019.

Díaz-Canestro C, Montero D: dimorfismo sexual de $VO_{2máx}$ capacitabilidad: una revisión sistemática y un metanálisis. Sports Med 49: 1949, 2019.

Grgic J, Mcllvenna LC, Fyfe JJ, et al: ¿El entrenamiento aeróbico promueve la misma hipertrofia del músculo esquelético que el entrenamiento de resistencia? Una revisión sistemática y un metanálisis. Sports Med 49: 233, 2019. Handelsman DJ, Hirschberg AL, Bermon S: Testosterona circulante como la base hormonal de las diferencias sexuales en el rendimiento deportivo. Endocr Rev 39: 803, 2018.

Jones AM, Burnley M, Black MI, et al: El estado estable metabólico máximo: redefiniendo el 'estándar de oro'. Physiol Rep 2019 Mayo; 7 (10): e14098. doi: 10.14814 / phy2.14098

Joyner MJ, Casey DP: Regulación del aumento del flujo sanguíneo (hiperemia) a los músculos durante el ejercicio: una jerarquía de necesidades fisiológicas en competencia. Physiol Rev 95: 549, 2015.

Joyner MJ, Lundby C: Los conceptos sobre el $\dot{V}O_2max$ y la capacidad de entrenamiento dependen del contexto. Exerc Sport Sci Rev 46: 138, 2018.

Joyner MJ: Límites fisiológicos para el rendimiento del ejercicio de resistencia: influencia del sexo. J Physiol 595: 2949, 2017.

Kent-Braun JA, Fitts RH, Christie A: Fatiga del músculo esquelético. Compr Physiol 2: 997, 2012.

Montero D, Lundby C: Regulación del volumen de glóbulos rojos con entrenamiento físico. Compr Physiol 9: 149, 2018.

Powers SK, Jackson MJ: Estrés oxidativo inducido por el ejercicio: mecanismos celulares e impacto en la producción de fuerza muscular. Physiol Rev 88: 1243, 2008.

Rosner MH: hiponatremia asociada al ejercicio. Semin Nephrol 29: 271, 2009.

Schiaffino S: diversidad de tipos de fibras musculares revelada por anticuerpos anti-cadena pesada de miosina. FEBS J 285: 3688, 2018.

Seals DR, Edward F: Adolph Distinguished Lecture: los notables efectos antienvejecimiento del ejercicio aeróbico en las arterias sistémicas. J Appl Physiol 117: 425, 2014.

Trangmar SJ, González-Alonso J: Calor, hidratación y cerebro, corazón y músculos esqueléticos humanos. Sports Med 49 (Suppl 1): 69, 2019.

Valores normales para determinadas mediciones de laboratorio comunes

Sustancia	Promedio (Valor "normal")	Distancia	Comentario / Unidad de medida
Electrolitos			
Sodio (Na^+)	142 mmol / L	135-145 mmol / L	mmol / L = milimoles por litro
Potasio (K^+)	4,2 mmol / L	3,5-5,3 mmol / L	
Cloruro (Cl^-)	106 mmol / L	98-108 mmol / L	
Anión gap	12 mEq / L	7-16 mEq / L	mEq / L = miliequivalentes por litro Anión gap = Na^+ - Cl^- - HCO_3^-
Bicarbonato (HCO_3^-)	24 mmol / L	22-29 mmol / L	
Iones de hidrógeno (H^+)	40 nmol / L	30-50 nmol / L	nmol / L = nanomoles por litro
pH, arterial	7.4	7.25-7.45	
pH, venoso	7.37	7.32-7.42	
Iones de calcio (Ca^{2+})	5,0 mg / dl	4,65-5,28 mg / dl	mg / dL = miligramos / decilitro El valor normal promedio también se puede expresar como aproximadamente 1,2 mmol / L o 2,4 mEq / L
Calcio, total	10,0 mg / dl	8.5-10.5 mg / dl	
Iones de magnesio (Mg^{2+})	0,8 mEq / L	0,6-1,1 mEq / L	
Magnesio, total	1,8 mEq / L	1,3-2,4 mEq / L	
Fosfato, total	3,5 mg / dl	2,5-4,5 mg / dl	En plasma, $HPO_4^=$ es ~ 1.05 mmol / L y H_2correos $_4^-$ es de 0,26 mmol / L
Químicas sanguíneas no electrolíticas			
Albúmina	4,5 g / dL	3,5-5,5 g / dL	g / dL = gramos por decilitro
Fosfatasa alcalina		M: 38-126 U / L F: 70-230 U / L	U / L = unidades por litro
Bilirrubina total		0,2-1,0 mg / dl	
Bilirrubina conjugada		0-0,2 mg / dL	
Nitrógeno ureico en sangre (BUN)	14 mg / dl	10-26 mg / dl	
Creatinina	1,0 mg / dL	0,6-1,3 mg / dl	Varía según la masa muscular, la edad y el sexo.
Glucosa	90 mg / dL	70-115 mg / dl	
Osmolaridad	282 mOsm / L	275-300 mOsm / L	mOsm / L = miliosmoles por litro La osmolalidad se expresa como mOsm / kg de agua
Proteína, total	7,0 g / dl	6,0 a 8,0 g / dl	
Ácido úrico		M: 3,0-7,4 mg / dL F: 2,1-6,3 mg / dL	
Gases en sangre			
O_2 sat, arterial	98%	95% -99%	Porcentaje de moléculas de hemoglobina saturadas con oxígeno
PO_2, arterial	90 mm Hg	80-100 mm Hg	PO_2 = presión parcial de oxígeno en milímetros de mercurio
PO_2, venoso	40 mm Hg	25-40 mm Hg	
PCO_2, arterial	40 mm Hg	35-45 mm Hg	PCO_2 = presión parcial de dióxido de carbono en milímetros de mercurio
PCO_2, venoso	45 mm Hg	41-51 mm Hg	
Hematología			
Hematocrito (Hct)	M: 42% F: 38%	M: 39% -49% F: 35% -45%	
Hemoglobina (Hgb)	M: 15 g / dL F: 14 g / dL	M: 13,5-17,5 g / dL F: 12-16 g / dL	
Glóbulos rojos (RBC)	M: 5,5 × 10^8/ μ LF: 4.7 × 10^8/ μL	4,3-5,7 × 10^8/ μL 4,3-5,7 × 10^8/ μL	Número de células por microlitro de sangre
Volumen corpuscular medio (RBC) (MCV)	90 fl	80-100 fl	fl = femtolitros
Tiempo de protrombina (PT)		10-14 segundos	Tiempo necesario para que el plasma se coagule durante una prueba especial
Plaquetas		150-450 × 10^3/ μL	
Glóbulos blancos,		4.5-11.0 × 10^3/ μL	
neutrófilos totales		57% -67%	
Linfocitos		23% -33%	
Monocitos		3% -7%	
Eosinófilos		1% -3%	
Basófilos		0% -1%	
Lípidos			
Colesterol total		<200 mg / dL	
Lipoproteína de baja densidad (LDL)		<130 mg / dl	
Lipoproteína de alta densidad (HDL)		M:> 29 mg / dL F:> 35 mg / dL	
Triglicéridos		M: 40-160 mg / dL F: 35-135 mg / dL	

Esta tabla no es una lista exhaustiva de valores de laboratorio comunes. La mayoría de estos valores son valores de referencia aproximados utilizados por el Centro Médico de la Universidad de Mississippi. Laboratorios Clínicos; los rangos normales pueden variar entre diferentes laboratorios clínicos. Los valores y unidades de medida "normales" promedio también pueden diferir ligeramente de los citados en el *Libro de texto de fisiología médica de Guyton y Hall*, 14ª edición.

F, mujer; M, hombre.